



IQWiG-Berichte – Nr. 1292

**Pembrolizumab
(Karzinom des Ösophagus oder
gastroösophagealen
Übergangs) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-144
Version: 1.0
Stand: 11.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.11.2021

Interne Auftragsnummer

A21-144

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Christiane Balg
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Michaela Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Pembrolizumab, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03189719, NCT02494583

Keywords

Pembrolizumab, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03189719, NCT02494583

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xiii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	17
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	19
2.4 Fragestellung A: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	20
2.4.1 Eingeschlossene Studie	20
2.4.1.1 Studiencharakteristika.....	21
2.4.1.2 Relevante Teilpopulation.....	27
2.4.1.3 Datenschnitte	28
2.4.1.4 Behandlungsdauer und Nachbeobachtung.....	28
2.4.1.5 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation	29
2.4.1.6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien	31
2.4.1.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	33
2.4.1.8 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	33
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	33
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	33
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	36
2.4.2.3 Ergebnisse.....	38
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	43
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene	44
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	46
2.5 Fragestellung B1: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	49

2.5.1	Eingeschlossene Studien	49
2.5.1.1	Studiencharakteristika.....	51
2.5.1.2	Relevante Teilpopulation.....	58
2.5.1.3	Datenschnitte	60
2.5.1.4	Behandlungsdauer und Nachbeobachtung.....	60
2.5.1.5	Charakterisierung der relevanten Teilpopulation	61
2.5.1.6	Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien	63
2.5.1.7	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	68
2.5.1.8	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	68
2.5.1.9	Vergleichbarkeit der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 für die quantitative Ergebnisinterpretation.....	69
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	69
2.5.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	69
2.5.2.2	Verzerrungspotenzial	72
2.5.2.3	Ergebnisse.....	74
2.5.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	81
2.5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	82
2.5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene	82
2.5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	86
2.6	Fragestellung B2: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	87
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	87
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	87
2.6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	88
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	88
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	90
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	90
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	90
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	90
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	91
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	100
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	101
3.2.1	Behandlungsdauer	102
3.2.2	Verbrauch	103

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	104
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	104
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	104
3.2.6	Versorgungsanteile	105
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	106
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	106
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	106
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	108
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	109
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	113
5	Literatur	115
Anhang A	Suchstrategien.....	122
Anhang B	Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS (Fragestellung A: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10).....	123
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	124
C.1	Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Fragestellung A: Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10, Studie KEYNOTE 590	125
C.2	Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Fragestellung B1: Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062	132
Anhang D	Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte	147
D.1	Fragestellung A: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	147
D.1.1	Gesamtüberleben	147
D.1.2	Nebenwirkungen	148
D.2	Fragestellung B1: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	156
D.2.1	Gesamtüberleben	156
D.2.2	Morbidität.....	156
D.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	164
D.2.4	Nebenwirkungen	169
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	172

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	4
Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU	20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU	22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	24
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	29
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	30
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10	31
Tabelle 11: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10	32
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	33
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	35
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	37
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	39
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	41

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10).....	45
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10).....	47
Tabelle 19: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin.....	49
Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin.....	51
Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin.....	54
Tabelle 22: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin.....	61
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	62
Tabelle 24: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	64
Tabelle 25: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590	66
Tabelle 26: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062	67
Tabelle 27: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	68
Tabelle 28: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin.....	70
Tabelle 29: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	73

Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	75
Tabelle 31: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10).....	84
Tabelle 32: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin	86
Tabelle 33: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	88
Tabelle 34: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	106
Tabelle 35: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	108
Tabelle 36: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	109
Tabelle 37: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	123
Tabelle 38: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 ..	125
Tabelle 39: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 ..	128
Tabelle 40: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10	129
Tabelle 41: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom und CPS ≥ 10	130
Tabelle 42: Immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom und CPS ≥ 10	131
Tabelle 43: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590.....	132
Tabelle 44: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062	135
Tabelle 45: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590.....	138

Tabelle 46: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS \geq 10, Studie KEYNOTE 062	139
Tabelle 47: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS \geq 10, Studie KEYNOTE 590	140
Tabelle 48: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS \geq 10, Studie KEYNOTE 062.....	141
Tabelle 49: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS \geq 10, Studie KEYNOTE 590.....	143
Tabelle 50: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS \geq 10, Studie KEYNOTE 062.....	144
Tabelle 51: Immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS \geq 10, Studie KEYNOTE 590.....	145
Tabelle 52: Immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS \geq 10, Studie KEYNOTE 062.....	146

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	92
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	147
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	148
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	149
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs (PT-Sammlung), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	150
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schweren UEs (PT-Sammlung), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	151
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 ..	152
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	153
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	154
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	155
Abbildung 11: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	156
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	156

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	157
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	158
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	159
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	160
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	161
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	162
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarröh (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	163
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	164
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	165
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	166
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	167

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	168
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	169
Abbildung 26: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt SUEs, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	169
Abbildung 27: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UEs, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	170
Abbildung 28: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt immunvermittelte SUEs, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	170
Abbildung 29: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	170
Abbildung 30: Metaanalyse mit festem Effekt zur relativen Risiko (RR) für den Endpunkt endokrine Erkrankungen (SOC, UEs), Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	171

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-OES18	Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer 18 items
QLQ-STO22	Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22 items
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Primärtumor, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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 16.11.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.11.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren (gemäß G-BA nicht kurativ behandelbaren) oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10).

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
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) ^c
B1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d
B2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie	HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlentherapie nicht in Betracht kommt

c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet ist.

d. In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Chemotherapien genannt: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-FU + Cisplatin, 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX], Capecitabin + Oxaliplatin, infusionselles 5-FU + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionselles 5-FU [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionselles 5-FU [DCF], 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionselles 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT-Regime]. Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-FU, Docetaxel sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA die hier genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.

e. In Leitlinien wird die Kombinationstherapie aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin) empfohlen, diese ist jedoch nicht (explizit) für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es weisen nur die Wirkstoffe 5-FU sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der HER2-zielgerichteten Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-FU als einen geeigneten Komparator. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 3 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung A: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10
- Fragestellung B1: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10
- Fragestellung B2: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Der pU legt dar, für die Fragestellungen A und B1 der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen. Für die Fragestellung B1 gibt der pU dabei an, die Option Cisplatin in Kombination mit 5-FU sowie die Kombination Cisplatin in Kombination mit Capecitabin auszuwählen. Für die Fragestellung B2 trifft der pU keine explizite Aussage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und verweist darauf, dass für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie keine Daten für die relevante Patientenpopulation vorliegen. Insgesamt trifft der pU allerdings seine Aussage zum Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, ohne separate Aussagen für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellungen A, B1 und B2 zu treffen. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die drei Fragestellungen A, B1 und B2 gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie separat durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs herangezogen.

Fragestellung A: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung werden für die Fragestellung A Daten einer relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 herangezogen. Die Studie KEYNOTE 590 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU) gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (Placebo + Cisplatin + 5-FU).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom des Ösophagus oder mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (ausschließlich Siewert-Typ I) jeweils im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs waren von der Studie ausgeschlossen. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste entweder eine neu gewonnene oder eine archivierte Gewebeprobe für die PD-L1-Analyse mittels Immunhistochemie (keine Angabe zum verwendeten Test im Dossier des pU) vorliegen.

Die Patientinnen und Patienten durften in diesem Stadium der Erkrankung noch keine vorherige Behandlung erhalten haben, wobei eine vorherige Behandlung mit kurativer Absicht dann als Behandlung in diesem Krankheitsstadium galt, wenn es während oder innerhalb von 6 Monaten nach dieser Behandlung zu einer Krankheitsprogression gekommen war.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder mit aktiven Metastasen des Zentralnervensystems waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

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) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie KEYNOTE 590 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Behandlung, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben sind.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung

Die Dauer der Behandlung mit Pembrolizumab bzw. Placebo und mit 5-FU war in beiden Studienarmen der Studie KEYNOTE 590 auf maximal 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt. Gemäß Zulassung soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patientinnen und Patienten wird nicht davon ausgegangen, dass die Beschränkung auf maximal 35 Behandlungszyklen eine relevante Einschränkung der Behandlung darstellt.

Ebenso war die Behandlung mit Cisplatin in beiden Studienarmen der Studie KEYNOTE 590 auf 6 Zyklen eingeschränkt. In der Fachinformation und den aktuellen nationalen Leitlinien gibt es keine Angaben zur Dauer einer Behandlung mit Cisplatin. Daher besteht Unsicherheit bezüglich der Frage, ob für die Patientinnen und Patienten gegebenenfalls weitere Zyklen einer Behandlung mit Cisplatin infrage gekommen wären.

Es besteht eine Abweichung der in der Studie KEYNOTE 590 eingesetzten Dosierung von 5-FU von der zugelassenen Dosierung für das Ösophaguskarzinom. In der Studie KEYNOTE 590 war in beiden Studienarmen eine Gesamtdosis von 4000 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF)/Zyklus vorgesehen, beispielsweise in Form einer Dosis von 800 mg/m^2 KOF/Tag an den

Tagen 1 bis 5 oder 1000 mg/m² KOF/Tag an den Tagen 1 bis 4 eines 3-wöchigen Zyklus. Dagegen sieht die Fachinformation von 5-FU zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Dosis von 1000 mg/m² KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 eines 3- bis 4-wöchigen Zyklus vor. Dies entspricht somit einer Gesamtdosis von 5000 mg/m² KOF/Zyklus. Es ist unklar, inwieweit sich diese Abweichung auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.

Aufgrund dieser Unsicherheiten bezüglich der Behandlung ist die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE 590 reduziert.

Relevante Teilpopulation

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 relevant. Der pU legt Analysen einer entsprechenden Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 vor. Sie umfasst jeweils 143 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und im Vergleichsarm.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 590 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Für Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Aus diesem Grund entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte. Zusätzlich können insgesamt für alle Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorliegen, aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung auf Basis der Studie KEYNOTE 590 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die mittlere Veränderung bis zu Woche 18 im Vergleich zum Behandlungsbeginn betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Zur Symptomatik liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und immunvermittelte schwere UEs liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

Weitere spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs), Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs) und Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

Fragestellung B1: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 ***Studienpool und Studiendesign***

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Fragestellung B1 Daten der jeweils relevanten Teilstudienpopulationen der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 herangezogen. Die Studie KEYNOTE 590 ist unter Fragestellung A beschrieben. Die Studie KEYNOTE 062 ist eine teilverblindete, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Monotherapie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie, umgesetzt in Form einer Kombination mit Cisplatin und entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin; im Folgenden als Interventionsarm bezeichnet), und gegenüber Placebo + Cisplatin in Kombination mit entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin (Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin; im Folgenden als Vergleichsarm bezeichnet). Der Studienarm mit Pembrolizumab in Monotherapie war unverblindet, 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften in diesem Stadium der Erkrankung noch keine vorherige Behandlung erhalten haben, konnten jedoch eine vorherige Behandlung mit kurativer Absicht erhalten haben, solange diese mindestens 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen war. Die Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten PD-L1-positiv (im Studienprotokoll definiert als CPS ≥ 1 ; ermittelt anhand einer Gewebeprobe über Immunhistochemie; verwendeter Test: Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) und HER2/neu-negativ (ermittelt entsprechend lokalen Standards) sein.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS ≤ 1 innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung) aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder mit aktiven Metastasen des Zentralnervensystems waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

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

Obwohl die Verwendung von 5-FU gemäß Studienprotokoll bevorzugt wurde, konnte Capecitabin entsprechend lokalen Leitlinien verabreicht werden. Die Entscheidung über die Art des verwendeten Fluoropyrimidins (5-FU oder Capecitabin) erfolgte durch die Ärztin / den Arzt und sollte vor der Randomisierung getroffen werden.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Behandlung, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben sind.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 062 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung

Die Dauer der Studienbehandlung war in beiden Studienarmen der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 auf maximal 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt. Gemäß Zulassung soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilstudienpopulationen der Studien die maximale vorgesehene Anzahl an Behandlungszyklen erhielten und anschließend nicht weiterbehandelt wurden, obwohl dies gemäß Zulassung grundsätzlich möglich gewesen wäre.

Ebenso war die Behandlung mit Cisplatin in beiden Studienarmen der Studie KEYNOTE 590 auf 6 Zyklen eingeschränkt. In der Fachinformation und den aktuellen nationalen Leitlinien gibt es keine Angaben zur Dauer einer Behandlung mit Cisplatin. Daher besteht Unsicherheit bezüglich der Frage, ob für die Patientinnen und Patienten gegebenenfalls weitere Zyklen einer Behandlung mit Cisplatin infrage gekommen wären.

Die Dosierung von 5-FU weicht in beiden Studien von den Vorgaben der Fachinformation ab. Capecitabin ist ausschließlich für das Magenkarzinom zugelassen. Die in der Studie KEYNOTE 062 eingesetzte Dosierung entspricht zunächst der Vorgabe dieser Fachinformation. Im Falle einer fortdauernden Einnahme soll die Dosis jedoch auf $625 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ KOF}$ 2 x täglich reduziert werden, was in der Studie KEYNOTE 062 nicht umgesetzt wurde. Zudem ist unklar, inwiefern diese Fachinformation auf die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Karzinom des gastroösophagealen Übergangs anwendbar ist. Sofern sich Leitlinien Angaben zu Dosierungsempfehlungen finden, sind diese uneinheitlich.

Aufgrund dieser Unsicherheiten bezüglich der Behandlung ist die Aussagesicherheit der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 reduziert.

Relevante Teilstudienpopulation

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung sind die Teilstudienpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 relevant. Der pU legt Analysen entsprechender Teilstudienpopulationen der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 vor, zieht diese jedoch selbst nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Fragestellung B1 bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren. Der HER2-Status der Tumoren von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs wurde vor Einschluss in die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 ermittelt. Patientinnen und Patienten mit HER-positivem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs waren von beiden Studien ausgeschlossen. Hingegen wurde der HER2-Status der Tumoren von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus im Rahmen der Studie KEYNOTE 590 nicht ermittelt. Der HER2-Status dieser Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 ist daher unbekannt. Auf Grundlage identifizierter Veröffentlichungen erscheint für das fortgeschrittene oder metastasierte Adenokarzinom des Ösophagus ein Anteil von ca. 30 % Patientinnen und Patienten mit HER2-positiven Tumoren möglich. Jedoch selbst bei Annahme eines sehr hohen Anteils von bis zu 40 % HER2-positiver Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus an der vom pU vorgelegten Teilpopulation läge der Gesamtanteil HER2-negativer Patientinnen und Patienten an dieser Population noch bei über 80 %. Aus diesem Grund erscheint es in der vorliegenden Situation adäquat, die Ergebnisse der Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Die vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 sind demnach für die Nutzenbewertung relevant. Jedoch ist die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE 590 in Bezug auf die für Fragestellung B1 relevante Teilpopulation reduziert, da Unsicherheit bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren besteht.

Vergleichbarkeit der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 für die quantitative Ergebnisinterpretation

Die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Bezug auf die relevanten Teilpopulationen weitestgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen in der Wahl des im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eingesetzten Fluoropyrimidins (5-FU oder Capecitabin) sowie der genauen Lokalisation des Adenokarzinoms (Ösophagus oder gastroösophagealer Übergang). Insgesamt sind die beiden Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 ausreichend vergleichbar und werden metaanalytisch zusammengefasst.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial beider Studien für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Gesundheitszustand und Symptomatik) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für die Studie KEYNOTE 590 keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte der Kategorie Gesundheitszustand sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen auch für die Studie KEYNOTE 062 keine verwertbaren Daten vor. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt dementsprechend für diese Endpunkte. Zusätzlich können insgesamt für alle Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorliegen,

aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren in der Studie KEYNOTE 590 und aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung in beiden Studien maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

Für die Endpunkte der Symptomatik liegen nur für die Studie KEYNOTE 062 verwertbare Daten vor. Die Endpunkte der Symptomatik wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den Endpunkt Dyspnoe liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vor. Der vorliegende Effekt ist für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarröh liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitszustand

Zum Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nur für die Studie KEYNOTE 062 verwertbare Daten vor. Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für alle Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Für das spezifische UE endokrine Erkrankungen (SOC, UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

Fragestellung B2: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie vor.

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 A

Zu Fragestellung A zeigen sich in der Gesamtschau sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form von Cisplatin in Kombination mit 5-FU.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. In den Endpunktkatagorien schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigt sich zudem für verschiedene spezifische UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von geringem bis erheblichem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für den Endpunkt immunvermittelte UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß, der insbesondere den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) in der Erstlinientherapie einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung B1

Zu Fragestellung B1 zeigt sich in der Gesamtschau ausschließlich ein negativer Effekt in der Endpunktkatagorie Nebenwirkungen für Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dieser negative Effekt betrifft das spezifische UE endokrine Erkrankungen (Hinweis auf einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes). In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse reicht dieser negative Effekt nicht aus, um einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin abzuleiten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) in der Erstlinientherapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin 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 B2

Zu Fragestellung B2 legt der pU in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ^c	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ^d
B1	erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e	Zusatznutzen nicht belegt ^{d, f}
B2	erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^g	Zusatznutzen nicht belegt ^d

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet ist. d. In die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 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. e. In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Chemotherapien genannt: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-Fluorouracil + Cisplatin, 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX], Capecitabin + Oxaliplatin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF], 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT-Regime]. Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Docetaxel sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden die hier genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen. f. Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die nach ärztlicher Maßgabe Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor. g. In Leitlinien wird die Kombinationstherapie aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin) empfohlen, diese ist jedoch nicht (explizit) für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der HER2-zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes wird Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-Fluorouracil als ein geeigneter Komparator erachtet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren (gemäß G-BA nicht kurativ behandelbaren) oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) ^c
B1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d
B2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie	HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.

c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet ist.

d. In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Chemotherapien genannt: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-FU + Cisplatin, 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX], Capecitabin + Oxaliplatin, infusionselles 5-FU + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionselles 5-FU [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionselles 5-FU [DCF], 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionselles 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT-Regime]. Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-FU, Docetaxel sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA die hier genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.

e. In Leitlinien wird die Kombinationstherapie aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin) empfohlen, diese ist jedoch nicht (explizit) für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es weisen nur die Wirkstoffe 5-FU sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der HER2-zielgerichteten Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-FU als einen geeigneten Komparator. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 3 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung A: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10
- Fragestellung B1: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10
- Fragestellung B2: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Der pU legt dar, für die Fragestellungen A und B1 der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen. Für die Fragestellung B1 gibt der pU dabei an, die Option Cisplatin in Kombination mit 5-FU sowie die Kombination Cisplatin in Kombination mit Capecitabin auszuwählen. Für die Fragestellung B2 trifft der pU keine explizite Aussage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und verweist darauf, dass für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie keine Daten für die relevante Patientenpopulation vorliegen. Insgesamt trifft der pU allerdings seine Aussage zum Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, ohne separate Aussagen für die jeweiligen Teilstichproben der Fragestellungen A, B1 und B2 zu treffen. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die drei Fragestellungen A, B1 und B2 gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie separat durchgeführt.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 29.09.2021)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 22.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 22.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 01.10.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 26.11.2021),
Suchstrategien siehe Anhang A

Der pU identifiziert die 2 Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 und schließt diese in seinen Studienpool ein. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU zieht die Ergebnisse der KEYNOTE 590 zwar für die Ableitung des Zusatznutzens heran, unterscheidet hierbei jedoch nicht zwischen den für Fragestellung A und B1 relevanten Teilpopulationen. Für die Teilpopulation der Fragestellung B2 gibt der pU an, dass auf Grundlage der vorliegenden Daten für diese Patientinnen und Patienten keine Aussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens getroffen werden könne. Dennoch leitet der pU auf Basis der Population mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) der Studie KEYNOTE 590 fragestellungsübergreifend einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsbereichs ab.

Die Studie KEYNOTE 062 identifiziert der pU zwar als relevante Studie, legt jedoch dar, diese Studie lediglich aus Gründen der Vollständigkeit anzuführen. Die Studie KEYNOTE 062 stellt aus Sicht des pU jedoch keine geeignete Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens dar.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Dies wird in den Abschnitten zu den jeweiligen Fragestellungen erläutert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Fragestellung A Daten einer relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 und für die Fragestellung B1 Daten der jeweils relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 herangezogen. Für die Fragestellung B2 legt der pU keine relevanten Studien vor. Ausführliche Angaben zu den jeweiligen relevanten Teilpopulationen sind Abschnitt 2.4.1.2 (Fragestellung A) und Abschnitt 2.5.1.2 (Fragestellung B1) der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.4 Fragestellung A: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

2.4.1 Eingeschlossene Studie

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
MK-3475-590 (KEYNOTE 590 ^c)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6,7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
5-FU: 5-Fluorouracil; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Fragestellung A die Studie KEYNOTE 590 eingeschlossen. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation der Studie ist in Abschnitt 2.4.1.2 beschrieben.

Wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, zieht der pU die Ergebnisse der Population mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) der Studie KEYNOTE 590 für die Ableitung des Zusatznutzens heran, ohne separate Aussagen zum Zusatznutzen für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellungen A, B1 und B2 zu treffen. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Dies wird in Abschnitt 2.4.1.2 erläutert.

In der Studie KEYNOTE 590 erfolgte die Umsetzung der Kombination von Pembrolizumab mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie nur in Form der Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Für die Kombination von Pembrolizumab mit anderen zugelassenen Wirkstoffen im Rahmen einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie liegen daher keine Daten vor.

Ausschluss der Studie KEYNOTE 062 für Fragestellung 1

Der Studienpool des pU in Modul 4 A umfasst fragestellungsübergreifend neben der Studie KEYNOTE 590 auch die Studie KEYNOTE 062, die aus Sicht des pU jedoch keine geeignete Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens darstellt.

Die Studie KEYNOTE 062 schließt ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ein, jedoch keine Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und damit keine für Fragestellung A relevanten Patientinnen und Patienten.

Die in der Studie KEYNOTE 062 untersuchte Patientenpopulation entspricht nicht der für Fragestellung A relevanten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10). Daher ist der fehlende Einschluss der Studie KEYNOTE 062 seitens des pU für Fragestellung A sachgerecht.

2.4.1.1 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 590	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Siewert-Typ I) in der Erstlinie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU (N = 373) Placebo + Cisplatin + 5-FU (N = 376) davon relevante Teilpopulation ^c : Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU (n = 143) Placebo + Cisplatin + 5-FU (n = 143)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes, Widerruf der Einwilligung, vollständiges Ansprechen oder maximal 35 Zyklen Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	168 Zentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Costa Rica, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Peru, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich 07/2017–laufend Datenschnitte: 02.07.2020 (finale Analyse ^e) 09.07.2021 ^f (post hoc)	primär: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. mit ECOG-PS 0 oder 1 und über Immunhistochemie (keine Angabe zum verwendeten Assay im Dossier des pU) anhand einer Gewebeprobe ermitteltem PD-L1-Status
c. Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit CPS ≥ 10
d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
e. Der Datenschnitt war ursprünglich als erste Interimsanalyse nach mindestens 13 Monaten Beobachtungszeit der letzten Patientin / des letzten Patienten nach Randomisierung, 460 PFS-Ereignissen und 391 OS-Ereignissen in der Population der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus geplant, stellt jedoch die finale Analyse der Studie dar.
f. Wurde für eine Präsentation im Rahmen eines wissenschaftlichen Kongresses durchgeführt; hierfür liegt kein Studienbericht vor. Es wurden die Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen ausgewertet.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 590	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus ^a + Cisplatin 80 mg/m ² KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus ^b + 5-FU 800 mg/m ² KOF/Tag, kontinuierliche Gabe von Tag 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus oder nach lokalen Standards (insgesamt 4000 mg/m ² KOF pro Zyklus) ^a	Placebo ^a + Cisplatin 80 mg/m ² KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus ^b + 5-FU 800 mg/m ² KOF/Tag, kontinuierliche Gabe von Tag 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus oder nach lokalen Standards (insgesamt 4000 mg/m ² KOF pro Zyklus) ^a
	Dosisanpassungen	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab bzw. Placebo: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung bzw. -abbruch bei Toxizität ▪ Chemotherapie (Cisplatin und 5-FU): schrittweise Dosisreduktion bei Toxizität; reduzierte Dosis konnte nicht wieder erhöht werden; maximal 2 Anpassungen pro Therapiekomponente erlaubt, bei weiterer Toxizität Abbruch der Behandlung 	
	Vorbehandlung	
	<u>nicht erlaubt</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinoms^c ▪ systemische Behandlung einer aktiven Autoimmunerkrankung mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten in den letzten 2 Jahren ▪ chronische systemische Steroidtherapie (≥ 10 mg Prednison-äquivalent pro Tag) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung ▪ laufende systemische Behandlung einer aktiven Infektion ▪ vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist ▪ Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung 	
	Begleitbehandlung	
	<u>nicht erlaubt</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapie ▪ Chemotherapien oder Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden ▪ Strahlentherapie (Anmerkung: Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt) ▪ systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines UEs mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie, oder zur Unterstützung der Behandlung mit Cisplatin / 5-FU ▪ Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase sollten nicht gemeinsam mit 5-FU-Therapie verabreicht werden 	
	<u>erlaubt:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Behandlung für die Chemotherapie ▪ orale oder i. v. Kortikosteroide oder andere antiinflammatorische Wirkstoffe zur Behandlung von Nebenwirkungen 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. Behandlung bis zu maximal 35 Zyklen – entspricht etwa 2 Jahren b. Behandlung beschränkt sich auf 6 Zyklen. c. Eine vorherige Behandlung mit kurativer Absicht, einschließlich neoadjuvanter / adjuvanter Behandlung, die als Chemotherapie oder Radiochemotherapie unter Verwendung von Standardmedikamenten oder definitiver Radiochemotherapie verabreicht wurde, zählte in diesem Zusammenhang als vorherige Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung, wenn es während der Behandlung oder innerhalb von 6 Monaten danach zu einer Krankheitsprogression gekommen war.	5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Studie KEYNOTE 590 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU) gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (Placebo + Cisplatin + 5-FU).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom des Ösophagus oder mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (ausschließlich Siewert-Typ I) jeweils im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit HER2-positiven Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs waren von der Studie ausgeschlossen. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste entweder eine neu gewonnene oder eine archivierte Gewebeprobe für die PD-L1-Analyse mittels Immunhistochemie (keine Angabe zum verwendeten Assay im Dossier des pU) vorliegen.

Die Patientinnen und Patienten durften in diesem Stadium der Erkrankung noch keine vorherige Behandlung erhalten haben, wobei eine vorherige Behandlung mit kurativer Absicht dann als Behandlung in diesem Krankheitsstadium galt, wenn es während oder innerhalb von 6 Monaten nach dieser Behandlung zu einer Krankheitsprogression gekommen war.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder mit aktiven Metastasen des Zentralnervensystems waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

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) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in Zyklen zu 3 Wochen bis zum Eintritt eines Abbruchgrunds (Krankheitsprogression, nicht akzeptable Toxizität, ärztliche Entscheidung, Widerruf der Einwilligung oder vollständiges Ansprechen) für maximal 35 Zyklen, wobei die Behandlungskomponente Cisplatin auf maximal 6 Zyklen beschränkt war. Nach Abbruch von entweder Pembrolizumab, Cisplatin und / oder 5-FU konnte die Behandlung mit der bzw. den verbliebenen Wirkstoffkomponente(n) fortgeführt werden. Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation (eine Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien findet sich in Tabelle 11). Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms war nicht vorgesehen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie KEYNOTE 590 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Behandlung, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben sind [8-10].

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung

Anzahl der Behandlungszyklen

In beiden Studienarmen wurde die Studienbehandlung mit Pembrolizumab bzw. Placebo und mit 5-FU auf maximal 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) und die Behandlung mit Cisplatin auf 6 Zyklen eingeschränkt. Gemäß Zulassung soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [8]. Für die Behandlung mit 5-FU und Cisplatin ist gemäß Zulassung keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen [9,10].

In der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 590 erhielten lediglich 14 (3,8 %) Patientinnen und Patienten des Interventionsarms die maximal vorgegebene Anzahl an 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab. Maximal 35 Behandlungszyklen mit 5-FU erhielten 8 (2,2 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 2 (0,5 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patientinnen und Patienten wird nicht davon ausgegangen, dass die Beschränkung auf maximal 35 Behandlungszyklen eine relevante Einschränkung der Behandlung darstellt.

In der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 590 erhielten im Interventionsarm 206 (55,7 %) und im Vergleichsarm 205 (55,4 %) Patientinnen und Patienten 6 Behandlungszyklen mit Cisplatin. Diese Patientinnen und Patienten wurden anschließend nicht mit Cisplatin weiterbehandelt, obwohl dies gemäß Zulassung grundsätzlich möglich gewesen wäre. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlung bezüglich der Dauer einer Behandlung mit Cisplatin [11]. Daher besteht Unsicherheit bezüglich der Frage, ob für die

Patientinnen und Patienten gegebenenfalls weitere Zyklen einer Behandlung mit Cisplatin infrage gekommen wären.

Dosierung von 5-FU

Die Dosierung von 5-FU in der Studie weicht von den Vorgaben der Zulassung ab [10]. In der Studie KEYNOTE 590 war in beiden Studienarmen eine Gesamtdosis von $4000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Zyklus}$ vorgesehen, beispielsweise in Form einer Dosis von $800 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$ an den Tagen 1 bis 5 oder $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$ an den Tagen 1 bis 4 eines 3-wöchigen Zyklus. Dagegen sieht die Fachinformation von 5-FU zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Dosis von $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$ an den Tagen 1 bis 5 eines 3–4-wöchigen Zyklus vor. Dies entspricht somit einer Gesamtdosis von $5000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Zyklus}$. Dabei ist anzumerken, dass gemäß Zulassung eine Zykluslänge von 3–4 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 [11]. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt in Kombination mit Cisplatin hingegen eine 5-FU-Dosis von 750 bis $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$ an den Tagen 1 bis 4 eines 4-wöchigen Zyklus [12]. Die dort empfohlene Zykluslänge weicht damit von der Zykluslänge in der Studie KEYNOTE 590 ab.

Insgesamt besteht eine Abweichung der in der Studie KEYNOTE 590 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..

Zusammenfassung der Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung

Aufgrund der oben geschilderten Unsicherheiten bezüglich der Behandlung ist die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE 590 reduziert.

2.4.1.2 Relevante Teilpopulation

Der pU erläutert, seine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab fragestellungsübergreifend auf Basis derjenigen Teilpopulation der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 590 durchzuführen, die Patientinnen und Patienten mit $\text{CPS} \geq 10$ unabhängig von der Tumорhistologie (Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom) umfasst. Diese Population umfasst somit die für Fragestellungen A und B1 relevanten Teilpopulationen der Studie. Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass die Aussagekraft auf Basis dieser Population als am stärksten anzusehen sei und dass das Merkmal Histologie keinen relevanten Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet darstelle.

Die Argumentation des pU zur Zusammenfassung der Patientenpopulationen der Fragestellungen A und B1 ist nicht stichhaltig. Eine fehlende relevante Effektmodifikation für das Merkmal Histologie ist kein hinreichender Grund, die Populationen zusammenzufassen. Weiterhin entspricht die Differenzierung der Populationen nach der Histologie des Karzinoms, insbesondere zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom, den Empfehlungen der aktuell

gültigen S3-Leitlinie [11]. Eine Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom des Ösophaguskarzinom ist gemäß dieser Leitlinie aufgrund des unterschiedlichen biologischen Verhaltens dieser beiden histologischen Typen klinisch relevant. Folglich unterscheiden sich auch die Therapieempfehlungen abhängig vom histologischen Typ des Karzinoms. Entsprechend sieht der G-BA für Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie vor als für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom, wobei die Option einer Therapie mit Cisplatin in Kombination mit 5-FU überschneidend für beide Populationen möglich ist.

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ist somit die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 relevant. Der pU legt Analysen einer entsprechenden Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 ist für die Nutzenbewertung relevant und umfasst jeweils 143 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und im Vergleichsarm.

2.4.1.3 Datenschnitte

Für die Studie liegen Daten zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt vom 02.07.2020: a priori geplante Interimsanalyse, durchgeführt als finale Analyse
- 2. Datenschnitt vom 09.07.2021: post-hoc durchgeführte Analyse, die nach Angaben des pU für eine Präsentation im Rahmen eines wissenschaftlichen Kongresses durchgeführt wurde; ein Studienbericht liegt hierzu nicht vor

Der pU legt in Modul 4 A die Ergebnisse beider Datenschnitte vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der finalen Analyse vom 02.07.2020 herangezogen.

2.4.1.4 Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Studie	Geplante Nachbeobachtung			
Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt		
KEYNOTE 590				
Mortalität				
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende			
Morbidität				
Symptomatik, Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, EQ-5D VAS)	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende ^a			
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende ^a			
Nebenwirkungen				
UEs, schwere UEs	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende			
SUEs	bis 90 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende bei Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie			
a. Patientenberichtete Endpunkte wurden während der Behandlung für maximal 1 Jahr erhoben.				
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES18: Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala				

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie, wie in Tabelle 8 angegeben, lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage bzw. zuzüglich maximal 90 Tage (für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]) erhoben wurden (siehe auch Abschnitt 2.4.1.6). Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt zusätzlich eine unvollständige Datenerhebung, da auch Patientinnen und Patienten, die länger als 1 Jahr mit der Studienmedikation behandelt wurden, lediglich für maximal 1 Jahr unter Beobachtung für diese Endpunkte standen.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

2.4.1.5 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 590.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit
Plattenepithekarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 143	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 143
Studie KEYNOTE 590		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (9)	62 (9)
Geschlecht [w / m], %	20 / 80	19 / 81
Abstammung		
asiatisch	98 (69)	99 (69)
weiß	32 (22)	30 (21)
Indigene Amerikas und Alaskas	5 (4)	6 (4)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (1)	0 (0)
mehrere	2 (1)	4 (3)
unbekannt	4 (3)	4 (3)
Krankheitsstatus		
metastasierend	134 (94)	128 (90)
nicht resektabel – lokal fortgeschritten	9 (6)	15 (11)
ECOG-PS, n (%)		
0	61 (43)	54 (38)
1	82 (57)	89 (62)
Therapieabbruch, n (%) ^a	121 (85)	134 (96)
Studienabbruch, n (%) ^b	94 (66)	121 (85)
a. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (62 % vs. 74 %), unerwünschte Ereignisse (11 % vs. 15 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (9 % vs. 6 %) Angaben basieren auf der Population mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation (143 vs. 140 Patientinnen und Patienten)		
b. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war Tod (65 % vs. 85 %).		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation sind im Mittel 63 Jahre alt und mehrheitlich männlich und asiatischer Abstammung; nur etwa je ein Fünftel sind weiblich oder weißer Abstammung. Bei fast allen Patientinnen und Patienten lag die Erkrankung im metastasierten Stadium vor. Einen ECOG-PS von 0 wiesen 43 % bzw. 38 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm auf.

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen eine Krankheitsprogression (Interventionsarm: 62 %; Kontrollarm: 74 %) gefolgt von

unerwünschten Ereignissen (Interventionsarm: 11 %; Kontrollarm: 15 %), wobei sich die Häufigkeiten zwischen den Armen unterscheiden.

2.4.1.6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10

Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 143	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 143
Dauer Studienphase		
Endpunkt kategorie		
KEYNOTE 590		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A. ^a	k. A. ^a
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A. ^a	k. A. ^a
Morbidity	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A. ^a	k. A. ^a
a. In Modul 4 A des Dossiers ist für die Studie KEYNOTE 590 die mediane Behandlungsdauer mit 5,8 Monaten im Interventionsarm und 4,9 Monaten im Vergleichsarm angegeben. Die mediane Beobachtungsdauer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben mit 13,3 Monaten und 9,4 Monaten, für die UEs mit 6,8 Monaten und 5,7 Monaten und für die SUEs mit 8,7 Monaten und 7,0 Monaten je im Interventionsarm und im Vergleichsarm angegeben. Aus den Angaben geht nicht hervor, auf welche Population sich diese Angaben beziehen. Es wird davon ausgegangen, dass sie sich auf die Gesamtpopulation mit CPS ≥ 10 unabhängig von Histologie und Primärdiagnose beziehen.		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Für die Studie KEYNOTE 590 liegen keine Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor, die sich explizit auf die relevante Teilpopulation der Fragestellung A beziehen.

In Modul 4 A finden sich zwar Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Es ist allerdings nicht klar ersichtlich, auf welche Population sich diese beziehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sie sich auf die vom pU betrachtete Population der Patientinnen und Patienten mit CPS ≥ 10 unabhängig von Histologie und Primärdiagnose beziehen. Für diese ist die mediane Behandlungsdauer mit 5,8 Monaten im Interventionsarm und 4,9 Monaten im Vergleichsarm angegeben. Die mediane Beobachtungsdauer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben mit 13,3 Monaten und 9,4 Monaten, für die UEs mit 6,8 Monaten und 5,7 Monaten und für die SUEs mit 8,7 Monaten und 7,0 Monaten je im Interventionsarm und im Vergleichsarm angegeben.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10

Studie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)			
	Therapiekategorie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU	Placebo + Cisplatin + 5-FU	
		N = 143	N = 143	
KEYNOTE 590				
erste onkologische Folgetherapie ^a				
systemische Therapie	54 (37,8)	52 (36,4)		
systemische Therapie und Radiotherapie	5 (3,5)	4 (2,8)		
systemische Therapie mit / ohne Radiotherapie	59 (41,3)	56 (39,2)		
antineoplastische Therapien	59 (41,3)	56 (39,2)		
Paclitaxel	26 (18,2)	29 (20,3)		
Docetaxel	14 (9,8)	10 (7,0)		
Fluorouracil	12 (8,4)	8 (5,6)		
Cisplatin	10 (7,0)	7 (4,9)		
Carboplatin	5 (3,5)	3 (2,1)		
Nab-Paclitaxel	3 (2,1)	2 (1,4)		
Nedaplatin	3 (2,1)	1 (0,7)		
Oxaliplatin	3 (2,1)	1 (0,7)		
Afatinib	1 (0,7)	2 (1,4)		
Irinotecan Hydrochlorid	1 (0,7)	2 (1,4)		
Methotrexat	2 (1,4)	0 (0)		
Pembrolizumab	0 (0)	2 (1,4)		
Anlotinib	1 (0,7)	0 (0)		
Apatinib	0 (0)	1 (0,7)		
Bleomycin	1 (0,7)	0 (0)		
Capecitabin	0 (0)	1 (0,7)		
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	1 (0,7)	0 (0)		
Ifosfamide	1 (0,7)	0 (0)		
Ipilimumab	0 (0)	1 (0,7)		
Nimotuzumab	0 (0)	1 (0,7)		
Nivolumab	0 (0)	1 (0,7)		
Rekombinantes humanes Endostatin	1 (0,7)	0 (0)		
Immunstimulanzien	0 (0)	1 (0,7)		
Rekombinantes humanes Interleukin-2	0 (0)	1 (0,7)		
Radiotherapie	14 (9,8)	19 (13,3)		
verstorben ohne eine Folgetherapie	45 (31,5)	60 (42,0)		
keine Folgetherapie	25 (17,5)	8 (5,6)		

a. Eine Patientin / ein Patient mit mehreren gleichzeitig verabreichten systemischen Therapien wird ein einziges Mal dieser Therapiekategorie zugerechnet

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Nach dem Absetzen der Studienbehandlung konnten die Patientinnen und Patienten onkologische Folgetherapien uneingeschränkt erhalten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestimmten Folgetherapien wie systemischer Therapie oder Radiotherapie war zwischen den Studienarmen vergleichbar.

2.4.1.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuordnung	Verblindung			Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung		
KEYNOTE 590	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 590 als niedrig eingestuft.

2.4.1.8 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 (CPS ≥ 10) sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, und dass sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab zeigt.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben

- Morbidität
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS)
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – Oesophageal Cancer Module 18 (EORTC QLQ-OES18)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs (SOC, PT)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, QLQ-OES18)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und schwere UEs ^a	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UE)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	Thrombozytentanzahl vermindert (PT, schwere UEs ^a)	Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs ^a)
KEYNOTE 590	ja	ja	nein ^b	nein ^b	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3–5.

b. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES18: Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten und Analysen

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [13,14] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für die vorliegende Bewertung werden die für die relevante Teilpopulation der Fragestellung A im Studienbericht der Studie KEYNOTE 590 prädefiniert vorliegenden adjustierten Auswertungen zur mittleren Veränderung bis zu Woche 18 im Vergleich zum Behandlungsbeginn herangezogen. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sind in Anhang B ergänzend dargestellt.

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OES18 in der Studie KEYNOTE 590 liegen in Modul 4 A des Dossiers widersprüchliche Angaben vor. Der pU gibt an, Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vorzulegen. Vereinzelt benennt der pU die Operationalisierung der dargestellten Auswertungen jedoch als Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung, ohne zu beschreiben, wie eine bestätigte Verschlechterung definiert ist. Im Studienbericht der Studie KEYNOTE 590 finden sich Ergebnisse zur Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung für einzelne Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OES18. Diese im Studienbericht dargestellten Ergebnisse weichen von den in Modul 4 A dargestellten Ergebnissen für die entsprechenden Skalen ab. Insgesamt ist unklar, ob sich diese Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 A und im Studienbericht dargestellten Ergebnissen durch eine unterschiedliche Operationalisierung erklären lassen. Der pU erklärt die Abweichungen vom Studienbericht in Bezug auf Vorgehen und Ergebnisse in Modul 4 A nicht.

Aus diesen Gründen werden die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 als nicht verwertbar angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus den Angaben des pU in Modul 4 A nicht hervor, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffen weiterbehandelt werden. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (3 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich sind für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zur Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente erforderlich.

Aus diesen Gründen werden die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 für den Endpunkt Abbruch wegen UEs als nicht verwertbar angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, QLQ-OES18)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und schwere UEs ^b	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UE)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^b)	Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs ^b)
KEYNOTE 590	N	N	H ^c	– ^d	– ^d	H ^e	H ^e	– ^d	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e

a. Auswertung bezieht sich nur auf den Zeitraum von Randomisierung bis Woche 18 nach Randomisierung.
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3–5.
c. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen
d. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1
e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES18: Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamt mortalität, als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt des Gesundheitszustands wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund des im Studienverlauf sinkenden Rücklaufs des entsprechenden Fragebogens als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Kategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs sowie für die spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingestuft. Die geplante Nachbeobachtung nach

Behandlungsende betrug bei diesen Endpunkten für beide Studien 30 Tage. Die Beobachtungsdauer der Endpunkte wird damit maßgeblich von den Therapieabbrüchen gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgrund und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu dem beschriebenen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial können insgesamt für alle Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorliegen, aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der Behandlung auf Basis der Studie KEYNOTE 590 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.1.1).

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU mit Placebo + Cisplatin + 5-FU bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) in der Erstlinientherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, häufigen SUEs und häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie zu allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang C dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit
 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU		Placebo + Cisplatin + 5-FU		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
KEYNOTE 590					
Mortalität					
Gesamtüberleben	143 94 (65,7)	13,9 [11,1; 17,7]	143 121 (84,6)	8,8 [7,8; 10,5]	0,57 [0,43; 0,75]; $< 0,001$
Morbidität					
keine verwertbaren Daten					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	143 143 (100,0)	0,4 [0,3; 0,4] 143 (100,0)	140 140 (100,0)	0,4 [0,4; 0,6] 140 (100,0)	–
SUEs	143 78 (54,5)	35,6 [16,4; 62,1] 78 (54,5)	140 79 (56,4)	25,7 [16,7; 48,0] 79 (56,4)	0,87 [0,64; 1,20]; 0,405 ^b
schwere UEs ^c	143 126 (88,1)	4,4 [3,1; 6,3] 126 (88,1)	140 119 (85,0)	5,0 [3,3; 8,9] 119 (85,0)	1,01 [0,78; 1,30]; 0,952 ^b
Abbruch wegen UEs			keine verwertbaren Daten		
immunvermittelte SUEs (PT- Sammlung) ^d	143 12 (8,4)	n. e. 12 (8,4)	140 2 (1,4)	n. e. 2 (1,4)	5,36 [1,20; 24,00]; 0,028 ^b
immunvermittelte schwere UEs (PT-Sammlung) ^d	143 12 (8,4)	n. e. 12 (8,4)	140 3 (2,1)	n. e. 3 (2,1)	3,30 [0,93; 11,77]; 0,065 ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs)	143 27 (18,9)	n. e. [55,6; n. b.] 27 (18,9)	140 44 (31,4)	53,1 [34,1; n. b.] 44 (31,4)	0,41 [0,25; 0,67]; $< 0,001^b$
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)	143 2 (1,4)	n. e. 2 (1,4)	140 15 (10,7)	n. e. 15 (10,7)	0,11 [0,02; 0,47]; 0,003 ^b
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)	143 3 (2,1)	n. e. 3 (2,1)	140 11 (7,9)	n. e. 11 (7,9)	0,25 [0,07; 0,90]; 0,033 ^b
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs)	143 1 (0,7)	n. e. 1 (0,7)	140 9 (6,4)	n. e. 9 (6,4)	0,07 [0,01; 0,58]; 0,013 ^b

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit
 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU		Placebo + Cisplatin + 5-FU	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Falls nicht anders angegeben: HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-PS (0 vs. 1) mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test b. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. prädefinierte Liste von PTs unter kontinuierlicher Aktualisierung (Version 18)				
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Studie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU			Placebo + Cisplatin + 5-FU			Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU MD [95 %-KI]; p-Wert ^b	
	N ^a	Werte Studien beginn	Änderung bis Woche 18 MW MW (SD)	N ^a	Werte Studien beginn	Änderung bis Woche 18 MW [95 %- MW KI] (SD)		
KEYNOTE 590								
Morbidität								
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^c	k. A.	74,8 (17,0)	-4,46 [-7,94; -0,97]	k. A.	75,1 (15,5)	-4,35 [-8,06; -0,65]	-0,10 [-4,96, 4,76]; 0,967	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. cLDA-Modell [15] adjustiert für Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-PS (0 vs. 1), sowie der Interaktion zwischen Behandlung und Studienvisite</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100)</p>								
<p>5-FU: 5-Fluorouracil; cLDA: constrained longitudinal data analysis; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>								

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse bzw. aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit in Bezug auf alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die mittlere Veränderung bis zu Woche 18 im Vergleich zum Behandlungsbeginn betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Zur Symptomatik liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gemäß Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse der onkologischen Grunderkrankung nicht als UEs erhoben. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden aus der UE-Erhebung ausgeschlossen.

SUEs, schwere UEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und immunvermittelte schwere UEs liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

Weitere spezifische UEs

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs), Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs) und Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs), Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs) und Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

Anzumerken ist, dass für das UE Gewicht erniedrigt aufgrund seines Zusammenhangs mit der Symptomatik der Grunderkrankung des Ösophaguskarzinoms unklar ist, ob es sich hierbei um eine Nebenwirkung der Behandlung oder um eine Folge der Grunderkrankung handelt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)
- Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)

Subgruppenanalysen zu den drei genannten Merkmalen waren a priori nur für den Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgten die Subgruppenanalysen des pU post hoc. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs fehlen Subgruppenanalysen vollständig.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktakategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktakategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht unmittelbar hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Spezifische UEs

Für das spezifische UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs) geht aus den Angaben in Modul 4 A hervor, dass alle aufgetretenen Ereignisse nicht schwerwiegend oder nicht schwer (CTCAE-Grad < 3) waren. Daher wird das spezifische UE der Endpunktakategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	13,9 vs. 8,8 Monate HR: 0,57 [0,43; 0,75]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
EQ-5D VAS	MW (bis Woche 18): -4,46 vs. -4,35 MD: -0,10 [-4,96; 4,76]; p = 0,967	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	35,6 vs. 25,7 Monate HR: 0,87 [0,64; 1,20]; p = 0,405	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	4,4 vs. 5,0 Monate HR: 1,01 [0,78; 1,30]; p = 0,952	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 5,36 [1,20; 24,00] HR: 0,19 [0,04; 0,83] ^d ; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,30 [0,93; 11,77]; p = 0,065	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs)	n. e. vs. 53,1 Monate HR: 0,41 [0,25; 0,67]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,11 [0,02; 0,47]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Thrombozytentzahl vermindert (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,25 [0,07; 0,90]; p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gewicht erniedrigt (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,07 [0,01; 0,58]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunkt: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p>		
<p>5-FU: 5-Fluorouracil; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-OES 18: Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer 18 items; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10))

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Gewicht erniedrigt (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
Zu den Endpunkten der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.	
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. In den Endpunktkatoren schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigt sich zudem für verschiedene spezifische UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von geringem bis erheblichem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für den Endpunkt immunvermittelte UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß, der insbesondere den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinientherapie einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + 5-FU.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht insofern von der des pU ab, als der pU keine separate Aussage zum Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten mit

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 trifft. Der pU leitet insgesamt für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Diesem Vorgehen wird aus den in Abschnitt 2.2 genannten Gründen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt.

2.5 Fragestellung B1: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

2.5.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 19: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a	Studie Dritter	Studienbericht	Register-einträge ^b	Publikation
	(ja / nein)	(ja / nein)	(ja / nein)	(ja / nein [Zitat])	(ja / nein [Zitat])	(ja / nein [Zitat])
MK-3475-590 (KEYNOTE 590 ^c)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6,7]
MK-3475-062 (KEYNOTE 062 ^c)	nein ^d	ja	nein	ja [16]	ja [17,18]	ja [19,20]

^a a. Studie, für die der pU Sponsor war.
^b b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
^c c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
^d d. keine Zulassungsstudie für die in der vorliegenden Bewertung relevanten Anwendungsgebiete
5-FU: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Fragestellung B1 die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 eingeschlossen. Die für die vorliegende Bewertung jeweils relevanten Teilstudienpopulationen der 2 Studien sind in Abschnitt 2.5.1.2 beschrieben.

In den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 wurde Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie mit Cisplatin + 5-FU (bzw. in der Studie KEYNOTE 062 zusätzlich auch mit Cisplatin + Capecitabin) verglichen. Diese Studien sind somit ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie für die Patientengruppe zu treffen, für welche Cisplatin + 5-FU (bzw. Cisplatin + Capecitabin) eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

In den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 wird die Kombination von Pembrolizumab mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie nur in Form der Kombination mit Cisplatin und 5-FU sowie mit Cisplatin und Capecitabin betrachtet. Für

die Kombination von Pembrolizumab mit anderen zugelassenen Wirkstoffen im Rahmen einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie liegen daher keine Daten vor.

Der Studienpool des pU umfasst fragestellungsübergreifend die 2 Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, wobei die Studie KEYNOTE 062 aus Sicht des pU keine geeignete Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens darstellt.

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung B1 nur die Studie KEYNOTE 590 heran. Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben zieht der pU allerdings die Ergebnisse der Population mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) der Studie KEYNOTE 590 für die Ableitung des Zusatznutzens heran, ohne separate Aussagen zum Zusatznutzen für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellungen A, B1 und B2 zu treffen. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 062 zieht der pU hingegen nicht heran.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Dies ist für die Studie KEYNOTE 590 in Abschnitt 2.4.1.2 erläutert und für die Studie KEYNOTE 062 im nachfolgenden Abschnitt.

Relevanz der Studie 062 für die vorliegende Nutzenbewertung

Der pU identifiziert die Studie KEYNOTE 062, welche Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs umfasst, die PD-L1-positiv (in der Studie definiert als $CPS \geq 1$) und HER2-negativ sind. Diese Studie schließt der pU zwar als relevante Studie in seinen Studienpool ein. Er legt jedoch dar, diese Studie lediglich aus Gründen der Vollständigkeit anzuführen. Aus Sicht des pU stellt die Studie KEYNOTE 062 keine geeignete Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens dar.

Dies begründet der pU damit, dass die Studie KEYNOTE 062 nicht darauf ausgelegt war, die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und $CPS \geq 10$ gesondert zu betrachten. Die Analysen aller Endpunkte seien nicht stratifiziert erfolgt. Aus Sicht des pU ergibt sich somit eine mögliche Verzerrung auf Studienebene für die relevante Teilpopulation. Aus den genannten Gründen zieht der pU die Studie KEYNOTE 062 zur Ableitung des Zusatznutzens nicht heran.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 062 um eine randomisierte Studie handelt, sind die Ergebnisse trotz der nichtstratifizierten Auswertung verwertbar. Die Studie KEYNOTE 062 wird daher in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Studie KEYNOTE 062 enthält ausschließlich für die Fragestellung B1 relevante Daten. Dies sind die Daten der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren PD-L1 mit einem $CPS \geq 10$ exprimieren. Die Ergebnisse für diese Teilpopulation legt der pU in Modul 4 A vor. Diese Ergebnisse werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

2.5.1.1 Studiencharakteristika

Tabelle 20 und Tabelle 21 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 590	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Siewert-Typ I) in der Erstlinie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU (N = 373) Placebo + Cisplatin + 5-FU (N = 376) davon relevante Teilpopulation ^c : Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU (n = 43) Placebo + Cisplatin + 5-FU (n = 54)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Widerruf der Einwilligung, vollständiges Ansprechen oder maximal 35 Zyklen Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	168 Zentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Costa Rica, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Peru, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich 07/2017–laufend	primär: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 062	RCT, teil- verblindet ^g , parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit positivem PD-L1-Status (in der Studie definiert als CPS ≥ 1) und negativem HER2- Status	Pembrolizumab (N = 256) ^h Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (N = 257) Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin (N = 250) davon relevante Teilpopulation ⁱ : Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (n = 30) ^j Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin (n = 20) ^j	Screening: ≤ 21 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes, Widerruf der Einwilligung, vollständiges Ansprechen oder maximal 35 Zyklen Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	201 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Guatemala, Hongkong, Italien, Japan, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweiz, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich 10/2015–03/2019	primär: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.						
b. mit ECOG-PS 0 oder 1 und über Immunhistochemie (verwendeter Test: Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) anhand einer Gewebeprobe ermitteltem PD-L1-Status						
c. Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit CPS ≥ 10 ; Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus wurden nicht auf ihren HER2-Status getestet. Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und positivem HER2-Status waren von der Studie ausgeschlossen. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status an der für Fragestellung B1 relevanten Population siehe Abschnitt 2.5.1.2.						
d. Endpunktsspezifische Angaben werden in Tabelle 22 beschrieben.						
e. Der Datenschnitt war ursprünglich als erste Interimsanalyse nach mindestens 13 Monaten Beobachtungszeit der letzten Patientin / des letzten Patienten nach Randomisierung, 460 PFS-Ereignissen und 391 OS-Ereignissen in der Population der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus geplant, stellt jedoch die finale Analyse der Studie dar.						
f. Wurde für eine Präsentation im Rahmen eines wissenschaftlichen Kongresses durchgeführt; Hierfür liegt kein Studienbericht vor. Es werden die Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen dargestellt.						
g. Der Studienarm mit einer Pembrolizumab-Monotherapie war unverblindet.						
h. Der Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird in folgenden Tabellen nicht dargestellt.						
i. Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit CPS ≥ 10						
j. Eine Behandlung mit 5-FU erfolgte im Interventionsarm bei 14 (47 %) und im Vergleichsarm bei 9 (45 %) der Patientinnen und Patienten; eine Behandlung mit Capecitabin erfolgte im Interventionsarm bei 16 (53 %) und im Vergleichsarm bei 11 (55 %) der Patientinnen und Patienten (Prozentwerte: eigene Berechnung).						
k. Der Datenschnitt war nach mindestens 22 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten sowie 415 OS-Ereignissen in den Studienarmen 2 und 3 geplant.						
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FU: Fluorouracil; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 590	siehe Tabelle 7	
KEYNOTE 062	<p>Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus^a</p> <p>+</p> <p>Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus^b</p> <p>+</p> <p>5-FU 800 mg/m² KOF/Tag, kontinuierliche Gabe von Tag 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus (insgesamt 4000 mg/m² KOF pro Zyklus)^c</p> <p>oder</p> <p>Capecitabin 1000 mg/m² KOF 2 x täglich; , oral, an den Tagen Tag 1–14 eines 3-wöchigen Zyklus^c</p>	<p>Placebo^a</p> <p>+</p> <p>Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus^b</p> <p>+</p> <p>5-FU 800 mg/m² KOF/Tag, kontinuierliche Gabe von Tag 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus (insgesamt 4000 mg/m² KOF pro Zyklus)^c</p> <p>oder</p> <p>Capecitabin 1000 mg/m² KOF, 2 x täglich, oral, an den Tagen 1–14 eines 3-wöchigen Zyklus^c</p>
	Dosisanpassungen	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab bzw. Placebo: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung bzw. -abbruch bei Toxizität ▪ Chemotherapie (Cisplatin / 5-FU / Capecitabin): schrittweise Dosisreduktion bei Toxizität; reduzierte Dosis konnte nicht wieder erhöht werden; maximal 2 Anpassungen pro Therapiekomponente erlaubt, bei weiterer Toxizität Abbruch der Behandlung 	
	Vorbehandlung	
	<u>nicht erlaubt</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Karzinoms^d ▪ systemische Behandlung einer aktiven Autoimmunerkrankung mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten in den letzten 2 Jahren ▪ chronische systemische Steroidtherapie (≥ 10 mg Prednison-äquivalent pro Tag) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung ▪ laufende systemische Behandlung einer aktiven Infektion ▪ vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff ▪ Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung 	

Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapie, die nicht im Protokoll vordefiniert wurde ▪ Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden ▪ Strahlentherapie (Anmerkung: Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt) ▪ systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines UEs mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie, oder zur Unterstützung der Behandlung mit Cisplatin ▪ Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase sollten nicht gemeinsam mit 5-FU-/ Capecitabin-Therapie verabreicht werden ▪ Phenytoin sollte nicht zusammen mit Cisplatin verabreicht werden <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Behandlung nach lokalen Standards für die Chemotherapie ▪ orale oder i. v. Kortikosteroide oder andere antiinflammatorische Wirkstoffe zur Behandlung von Nebenwirkungen <p>a. Behandlung bis nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten (bis zu maximal 35 Zyklen - entsprechend etwa 2 Jahren)</p> <p>b. Die Behandlung konnte entsprechend lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>c. Obwohl die Verwendung von 5-FU gemäß Studienprotokoll bevorzugt wurde, konnte Capecitabin entsprechend lokalen Leitlinien verabreicht werden. Die Entscheidung über die Art des verwendeten Fluoropyrimidins (5-FU oder Capecitabin) erfolgte durch die Ärztin / den Arzt und sollte vor der Randomisierung getroffen werden.</p> <p>d. Eine vorherige neoadjuvante / adjuvante Behandlung war erlaubt, wenn sie > 6 Monaten vor der Randomisierung abgeschlossen war.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Zur allgemeinen Beschreibung der Studie KEYNOTE 590 siehe Abschnitt 2.4.1.1.

Die Studie KEYNOTE 062 ist eine teilverblindete, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Monotherapie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin; im Folgenden als Interventionsarm bezeichnet) sowie gegenüber Placebo + Cisplatin in Kombination mit entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin (Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin; im Folgenden als Vergleichsarm bezeichnet). Der Studienarm mit Pembrolizumab in Monotherapie war unverblindet, 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften in diesem Stadium der Erkrankung noch keine vorherige Behandlung erhalten haben, konnten jedoch eine vorherige Behandlung mit kurativer Absicht erhalten haben, solange diese mindestens 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen war. Die Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten PD-L1-positiv (im Studienprotokoll definiert als CPS ≥ 1 ; ermittelt anhand einer Gewebeprobe über Immunhistochemie; verwendeter Test: Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) und HER2/neu-negativ (ermittelt entsprechend lokalen Standards) sein.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS ≤ 1 innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung) aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder mit aktiven Metastasen des Zentralnervensystems waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

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

Die Behandlung erfolgte in allen Studienarmen in Zyklen zu 3 Wochen bis zum Eintritt eines Abbruchgrunds (Krankheitsprogression, nicht akzeptable Toxizität, ärztliche Entscheidung, Widerruf der Einwilligung oder vollständiges Ansprechen) für maximal 35 Zyklen, wobei die Behandlungskomponente Cisplatin auf 6 Zyklen beschränkt werden konnte. Patientinnen und Patienten, die nach 35 Zyklen eine stabile Erkrankung oder ein komplettes oder partielles Ansprechen aufwiesen, konnten im Falle eines radiografisch identifizierten Progresses für bis zu 17 weitere Zyklen mit Pembrolizumab behandelt werden (Second Course Phase). Diese Möglichkeit bestand auch für Patientinnen und Patienten, die die Therapie mit Pembrolizumab nach mindestens 8 Zyklen bei Erreichen einer stabilen Erkrankung abgebrochen hatten.

Obwohl die Verwendung von 5-FU gemäß Studienprotokoll bevorzugt wurde, konnte Capecitabin entsprechend lokalen Leitlinien verabreicht werden. Die Entscheidung über die Art des verwendeten Fluoropyrimidins (5-FU oder Capecitabin) erfolgte durch die Ärztin / den Arzt und sollte vor der Randomisierung getroffen werden.

Nach Abbruch von entweder Pembrolizumab, Cisplatin und / oder 5-FU oder Capecitabin konnte die Behandlung mit der bzw. den verbliebenen Wirkstoffkomponente(n) fortgeführt werden. Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation (eine Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien findet sich in Tabelle 25 und Tabelle 26). Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms war nicht vorgesehen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Es bestehen jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben sind [8-10,21].

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 062 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung

In der Studie KEYNOTE 062 wurde von den Prüfärztinnen und Prüfärzten vor der Randomisierung festgelegt, ob die Patientinnen und Patienten 5-FU oder Capecitabin als Fluoropyrimidin-Komponente der Behandlung erhielten. Es ist anzumerken, dass Capecitabin zwar für die Therapie des Magenkarzinoms, nicht aber für die Therapie des Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs zugelassen ist [21]. Die Kombination von Cisplatin + Capecitabin im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung als geeigneter Komparator betrachtet (siehe Tabelle 4).

Anzahl der Zyklen

In der Studie KEYNOTE 062 wurde die Studienbehandlung insgesamt auf maximal 35 Behandlungszyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt. Gemäß Zulassung soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [8]. Für die Behandlung mit Cisplatin und 5-FU ist gemäß Zulassung keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen. Es liegen keine Angabe dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie die maximale vorgesehene Anzahl an Behandlungszyklen erhielten und anschließend nicht weiterbehandelt wurden, obwohl dies gemäß Zulassung grundsätzlich möglich gewesen wäre.

Die Einschränkungen hinsichtlich der Anzahl der Zyklen in der Studie KEYNOTE 590 ist in Abschnitt 2.4.1.1 beschrieben.

Dosierung von 5-FU und Capecitabin

In der vorliegenden Fragestellung B1 werden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus als auch Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs betrachtet.

Während in die relevante Teilpopulation Studie KEYNOTE 590 sowohl Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom als auch solche mit Karzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen wurden, wurden in die Studie KEYNOTE 062 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Karzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Für die Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE 590 mit Ösophaguskarzinom gelten hinsichtlich der Dosierung von 5-FU die in Abschnitt 2.4.1.1 beschriebenen Unsicherheiten.

Zur Behandlung des Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs sind weder 5-FU noch Capecitabin explizit zugelassen. Das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs wird jedoch in aktuellen Leitlinien abhängig von seiner Lokalisation nach Siewert-Typ entweder als Ösophagus- oder als Magenkarzinom klassifiziert. Hierbei werden die Siewert-Typen I und II als Ösophaguskarzinom, Siewert-Typ III hingegen als Magenkarzinom klassifiziert [11,12,22].

5-FU ist sowohl zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms als auch zur Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen. Zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms sieht die Fachinformation für 5-FU eine Dosis von $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$ an den Tagen 1 bis 5 eines 3-4-wöchigen Zyklus vor, was einer Gesamtdosis von $5000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Zyklus}$ entspricht. Zur Behandlung des Magenkarzinoms sieht die Fachinformation für 5-FU davon abweichend Tageseinzeldosen von 500 bis 600 $\text{mg/m}^2 \text{ KOF}$ als intravenöse Bolusinjektion vor [10]. In der Studie KEYNOTE 590 war in beiden Studienarmen eine Gesamtdosis von $4000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Zyklus}$ vorgesehen, beispielsweise in Form einer Dosis von $800 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$ an den Tagen 1 bis 5 oder $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$ an den Tagen 1 bis 4 eines 3-wöchigen Zyklus. In der Studie KEYNOTE 062 war in beiden Studienarmen eine Dosis von $800 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$ an den Tagen 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus vorgesehen, was ebenfalls einer Gesamtdosis von $4000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Zyklus}$ entspricht. Das in den Studien eingesetzte Behandlungsregime weicht somit von den Vorgaben in den Fachinformationen ab.

Capecitabin ist ausschließlich zur Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen. Die Fachinformation sieht eine Dosis von 800 bis $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF 2 x täglich}$ an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Zyklus vor [10]. Das in der Studie KEYNOTE 062 eingesetzte Dosierungsschema entspricht dieser Vorgabe. Im Falle einer fortdauernden Einnahme soll die Dosis auf $625 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF 2 x täglich}$ reduziert werden, was in der Studie KEYNOTE 062 nicht vorgesehen war. Da in die Studie KEYNOTE 062 Patientinnen und Patienten mit allen 3 Siewert-Typen eingeschlossen werden konnten, jedoch im Dossier des pU keine Angaben zu den Anteilen der einzelnen Siewert-Typen vorliegen, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten unklar, welcher nach Siewert-Typ als Magenkarzinom klassifiziert werden kann.

Sofern sich Leitlinien Angaben zu Dosierungsempfehlungen finden, sind diese uneinheitlich. [11,12,22].

Zusammenfassung der Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung

Aufgrund der oben geschilderten Unsicherheiten bezüglich der Behandlung ist die Aussagesicherheit der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 reduziert.

2.5.1.2 Relevante Teilstichproben

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung sind die Teilstichproben der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und $\text{CPS} \geq 10$ relevant. Der pU legt Analysen entsprechender Teilstichproben der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 vor, zieht diese jedoch selbst nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Fragestellung B1 bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren. Der HER2-Status der Tumoren von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs wurde vor Einschluss in die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 ermittelt. Patientinnen und Patienten mit HER-positivem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs waren von beiden Studien ausgeschlossen. Hingegen wurde der HER2-Status der Tumoren von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus im Rahmen der Studie KEYNOTE 590 nicht ermittelt. Der HER2-Status dieser Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 ist daher unbekannt.

Der pU legt dar, abweichend von der Festlegung des G-BA die Ergebnisse für die Teilpopulationen B1 und B2 aus der Studie KEYNOTE 590 zusammengefasst darzustellen. Der pU begründet dies damit, dass die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus in der Studie KEYNOTE 590 nicht auf ihren HER2-Status getestet wurden, da eine Testung abhängig vom Zulassungsstatus HER2-zielgerichteter Therapien und daher in der Studie somit nicht länderübergreifend vorgesehen gewesen sei. Eine getrennte Darstellung gemäß der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen B1 (HER2-negativ) und B2 (HER2-positiv) sei somit nicht möglich. Der pU stellt daher die Ergebnisse für alle Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus unabhängig vom HER2-Status zusammengefasst dar, gemeinsam mit den Ergebnissen der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs. Aus Sicht des pU steht dies methodisch im Einklang mit der vom G-BA definierten Teilpopulation B1, da der Anteil der Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus in der Studie KEYNOTE 590 kleiner als 20 % anzunehmen sei. Diese Aussage gründet der pU auf einer nichtsystematischen Recherche nach Veröffentlichungen, die den Anteil an HER2-positiven Tumoren bei Patientinnen und Patien mit an Adenokarzinomen des Ösophagus untersuchen [23-27]. Demnach sei eine Spanne von 13–17 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit HER2-positiven Tumoren an allen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus anzunehmen.

Die Argumentation des pU ist nicht adäquat. Die vom pU vorgelegten epidemiologischen Daten zum Anteil HER2-positiver Adenokarzinome des Ösophagus sind unvollständig. Die genannte Spanne von 13–17 % kann anhand der durch den pU zitierten Veröffentlichungen nicht begründet werden, da diese mehrheitlich nicht zwischen Adenokarzinomen des Ösophagus und Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs unterscheiden; eine der zitierten Veröffentlichungen bezieht sich ausdrücklich auf das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und nicht des Ösophagus [23]. Auf Grundlage weiterer, durch die Recherche des pU nicht identifizierter Veröffentlichungen erscheint für das fortgeschrittene oder metastasierte Adenokarzinom des Ösophagus ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit HER2-positiven Tumoren möglich, beispielsweise von ca. 30 % [12,28-30].

Allerdings umfasst die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 – wie oben ausgeführt – neben Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus mit

unbekanntem HER2-Status auch solche mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, deren HER2-Status negativ ist (siehe Tabelle 23). Selbst bei Annahme eines sehr hohen Anteils bis zu 40 % HER2-positiver Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus an der vom pU vorgelegten Teilpopulation läge der Gesamtanteil HER2-negativer Patientinnen und Patienten an dieser Population noch bei über 80 %. Aus diesem Grund erscheint es in der vorliegenden Situation adäquat, die Ergebnisse der Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen [13].

Die vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 sind demnach für die Nutzenbewertung relevant. Jedoch ist die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE 590 in Bezug auf die für Fragestellung B1 relevante Teilpopulation reduziert, da Unsicherheit bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren besteht

2.5.1.3 Datenschnitte

Zu den Datenschnitten der Studie KEYNOTE 590 siehe Abschnitt 2.4.1.3

Für die Studie KEYNOTE 062 liegen Ergebnisse zum Datenschnitt vom 26.03.2019 vor. Bei diesem handelt es sich um die finale Analyse der Studie. Diese Daten dienen als Grundlage für die Nutzenbewertung.

2.5.1.4 Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Tabelle 22 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 22: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunkt	Endpunkt
KEYNOTE 590	siehe Tabelle 8
KEYNOTE 062	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik, Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS)	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende ^a
Nebenwirkungen	
UEs, schwere UEs	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende
SUEs	bis 90 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende bei Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

a. Patientenberichtete Endpunkte wurden während der Behandlung für maximal 1 Jahr erhoben.
 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen sind in beiden Studien systematisch verkürzt, da sie, wie in Tabelle 22 angegeben, lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage bzw. zuzüglich maximal 90 Tage (für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]) erhoben wurden (siehe auch Abschnitt 2.5.1.6). Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt zusätzlich eine unvollständige Datenerhebung, da auch Patientinnen und Patienten, die länger als 1 Jahr mit der Studienmedikation behandelt wurden, lediglich für maximal 1 Jahr unter Beobachtung für diese Endpunkte standen.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

2.5.1.5 Charakterisierung der relevanten Teilstudien

Tabelle 23 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin,
 Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs
 und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	KEYNOTE 590		KEYNOTE 062	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU	Placebo + Cisplatin + 5-FU	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin	Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin
	N = 43	N = 54	N = 30	N = 20
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (13)	59 (9)	62 (11)	55 (14)
Geschlecht [w / m], %	12 / 88	17 / 83	23 / 77	25 / 75
Abstammung, n (%)				
weiß	28 (65)	39 (72)	26 (87)	18 (90)
asiatisch	8 (19)	8 (15)	4 (13)	1 (5)
Indigene Amerikas und Alaskas	2 (5)	1 (2)	0 (0)	1 (5)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
mehrere	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
unbekannt	5 (12)	3 (6)	0 (0)	0 (0)
Primärdiagnose, n (%)				
Adenokarzinom des Ösophagus ^a	21 (49)	29 (54)	0 (0)	0 (0)
Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ^b	22 (51)	25 (46)	30 (100)	20 (100)
Krankheitsstatus				
Metastasierend	41 (95)	52 (96)	28 (93)	19 (95)
Lokal fortgeschritten ^c	2 (5)	2 (4)	2 (7)	1 (5)
ECOG-PS, n (%)				
0	23 (54)	26 (48)	17 (57)	6 (30)
1	20 (47)	27 (50)	13 (43)	14 (70)
2	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%) ^d	35 (83)	53 (100)	28 (93)	19 (95)
Studienabbruch, n (%) ^e	30 (70)	44 (82)	24 (80)	16 (80)

a. Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus wurden nicht auf ihren HER2-Status getestet.
 b. Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und positivem HER2-Status waren von beiden Studien ausgeschlossen. In die Studie KEYNOTE 590 waren ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Siewert-Typ I eingeschlossen, während in die Studie KEYNOTE 062 Patientinnen und Patienten mit allen drei Siewert-Typen eingeschlossen werden konnten.
 c. Für die Studie KEYNOTE 590 angegeben als „Nicht resektabel – Lokal fortgeschritten“
 d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventionsarm vs. Kontrollarm der Studie KEYNOTE 590 waren: Krankheitsprogression (69 % vs. 87 %), unerwünschte Ereignisse (12 % vs. 6 %). Zur Studie KEYNOTE 062 liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor. Angaben basieren auf der Population mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation (Studie KEYNOTE 590: 42 vs. 53 Patientinnen und Patienten; Studie KEYNOTE 062: 30 vs. 20 Patientinnen und Patienten)
 e. Der Grund für alle Studienabbrüche im Interventionsarm sowie im Kontrollarm der Studie KEYNOTE 590 war der Tod der Patientinnen bzw. Patienten. Zur Studie KEYNOTE 062 liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor.

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	KEYNOTE 590		KEYNOTE 062	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU	Placebo + Cisplatin + 5-FU	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin	Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin
	N = 43	N = 54	N = 30	N = 20
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Die Patientencharakteristika sind sowohl zwischen den beiden Studienarmen innerhalb der Einzelstudien als auch zwischen den beiden Studien weitestgehend ausgeglichen. Das mittlere Alter lag in beiden Studien bei etwa 60 Jahren, wobei die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 062 mit einem mittleren Alter von 55 Jahren etwas jünger waren. Die Mehrheit war männlich und weißer Abstammung. Wie bereits in Abschnitt 2.5.1.2 beschrieben, umfasst die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 zu etwa gleichen Teilen Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs, während die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs umfasst. Bei über 90 % der Patientinnen und Patienten in den Studienarmen beider Studien war die Erkrankung im metastasierenden Stadium.

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen der Studie KEYNOTE 590 eine Krankheitsprogression (Interventionsarm: 69 %; Kontrollarm: 87 %) gefolgt von unerwünschten Ereignissen (Interventionsarm: 12 %; Kontrollarm: 6 %), wobei sich die Häufigkeiten zwischen den Armen unterscheiden. Für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 liegen zu den Gründen für Therapieabbrüche keine Angaben vor.

2.5.1.6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien

Tabelle 24 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 24: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5- FU/Capecitabin ^a N = 43	Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin ^a N = 54
KEYNOTE 590		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A. ^b	k. A. ^b
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A. ^b	k. A. ^b
Morbidity	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A. ^b	k. A. ^b
KEYNOTE 062		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	6,7 [k. A.]	5,5 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer ^c [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	11,8 [k. A.]	10,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
UEs		
Median [Min; Max]	7,7 [k. A.]	6,5 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
SUEs		
Median [Min; Max]	9,3 [k. A.]	8,5 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. In der Studie KEYNOTE 590 wurde 5-FU eingesetzt. In der Studie KEYNOTE 062 wurde 5-FU oder Capecitabin eingesetzt.		
b. In Modul 4 A des Dossiers ist für die Studie KEYNOTE 590 die mediane Behandlungsdauer mit 5,8 Monaten im Interventionsarm und 4,9 Monaten im Vergleichsarm angegeben. Die mediane Beobachtungsdauer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben mit 13,3 Monaten und 9,4 Monaten, für die UEs mit 6,8 Monaten und 5,7 Monaten und für die SUEs mit 8,7 Monaten und 7,0 Monaten je im Interventionsarm und im Vergleichsarm angegeben. Aus den Angaben geht nicht hervor, auf welche Population sie sich beziehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich diese auf die vom pU betrachtete Population der Patientinnen und Patienten mit CPS ≥ 10 beziehen.		
c. Der pU macht keine Angaben zur Bestimmung der Beobachtungsdauer.		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Für die Studie KEYNOTE 590 liegen keine Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor, die sich explizit auf die relevante Teilpopulation der Fragestellung B1 beziehen. Aus den Angaben des Herstellers in Modul 4 A des Dossiers geht nicht eindeutig hervor, auf welche Population sich diese beziehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sie sich auf die vom pU betrachtete Population der Patientinnen und Patienten mit CPS ≥ 10 unabhängig von Histologie und Primärdiagnose beziehen.

In der Studie KEYNOTE 062 war die mediane Behandlungsdauer der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm mit 6,7 Monaten etwas länger als im Vergleichsarm mit 5,5 Monaten. Auch die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Mortalität und der Nebenwirkungen ist im Interventionsarm geringfügig länger als im Vergleichsarm. Für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern vor.

Tabelle 25 und Tabelle 26 zeigen, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 25: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590

Studie	Therapiekategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 43	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 54
		KEYNOTE 590	
Erste onkologische Folgetherapie ^a			
systemische Therapie und Radiotherapie		0 (0)	0 (0)
systemische Therapie		16 (37,2)	25 (46,3)
antineoplastische Therapien		16 (37,2)	25 (46,3)
Paclitaxel		9 (20,9)	14 (25,9)
Ramucirumab		6 (14,0)	11 (20,4)
Oxaliplatin		4 (9,3)	4 (7,4)
Fluorouracil		3 (7,0)	5 (9,3)
Irinotecan Hydrochlorid		1 (2,3)	3 (5,6)
Cisplatin		2 (4,7)	1 (1,9)
Nab-Paclitaxel		1 (2,3)	2 (3,7)
Capecitabin		1 (2,3)	1 (1,9)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur		1 (2,3)	0 (0)
Carboplatin		0 (0)	1 (1,9)
Pembrolizumab		0 (0)	1 (1,9)
Radiotherapie		4 (9,3)	5 (9,3)
verstorben ohne eine Folgetherapie		15 (34,9)	22 (40,7)
keine Folgetherapie		8 (18,6)	2 (3,7)

a. Eine Patientin / ein Patient mit mehreren gleichzeitig verabreichten systemischen Therapien wird ein einziges Mal dieser Therapiekategorie zugerechnet.

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 26: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062

Studie	Therapiekategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 30	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 20
		KEYNOTE 062	
Erste onkologische Folgetherapie ^a			
systemische Therapie und Radiotherapie		0 (0)	0 (0)
systemische Therapie		14 (46,7)	13 (65,0)
antineoplastische und immunmodulierende Therapien		14 (46,7)	13 (65,0)
Paclitaxel		5 (16,7)	6 (30,0)
Ramucirumab		5 (16,7)	4 (20,0)
Docetaxel		3 (10,0)	1 (5,0)
Irinotecan Hydrochlorid		2 (6,7)	1 (5,0)
Pembrolizumab		0 (0)	2 (10,0)
Nab-Paclitaxel		1 (3,3)	1 (5,0)
Fluorouracil		2 (6,7)	0 (0)
Oxaliplatin		2 (6,7)	0 (0)
Dendritische Zellen		0 (0)	1 (5,0)
Nivolumab		0 (0)	1 (5,0)
Regorafenib		0 (0)	1 (5,0)
anti-DKK1 monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)		1 (3,3)	0 (0)
Capecitabin		1 (3,3)	0 (0)
Radiotherapie		3 (10,0)	0 (0)
verstorben ohne eine Folgetherapie		10 (33,3)	6 (30,0)
keine Folgetherapie		3 (10,0)	1 (5,0)

a. Eine Patientin / ein Patient mit mehreren gleichzeitig verabreichten systemischen Therapien wird ein einziges Mal dieser Therapiekategorie zugerechnet

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; DKK1: Dickkopf-related protein 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In beiden Studien konnten nach dem Absetzen der Studienbehandlung onkologische Folgetherapien uneingeschränkt gegeben werden. Am häufigsten wurden dabei systemische Therapien eingesetzt, insbesondere Paclitaxel oder Ramucirumab. Dies entspricht den Empfehlungen der aktuellen nationalen S3-Leitlinie [22]. Eine Radiotherapie kam hingegen nur bei wenigen Patientinnen und Patienten zum Einsatz. In beiden Studien verstarben jeweils etwa vergleichbar viele Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und im Vergleichsarm ohne

Folgetherapie und mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten keine Folgetherapie.

2.5.1.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 27 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 27: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuordnung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 590	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig

a. Bei der Studie KEYNOTE 062 handelt es sich um eine teilweise verblindete Studie. Die Randomisierung erfolgte in drei Studienarme, wovon ein Studienarm (Pembrolizumab als Monotherapie) nicht verblindet war. Dieser Studienarm ist jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin) waren verblindet.

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials ist die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE 590 in Bezug auf die für Fragestellung B1 relevante Teilpopulation reduziert, da Unsicherheit bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren besteht (siehe Abschnitt 2.5.1.2). Darüber hinaus ist die Aussagesicherheit beider Studien reduziert, da Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung bestehen (siehe Abschnitt 2.5.1.1).

2.5.1.8 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bezogen auf die Studie KEYNOTE 590 (Teilpopulation mit CPS ≥ 10) gibt der pU an, dass sich deren Ergebnisse aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, und dass sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab zeigt.

Bezogen auf die Studie KEYNOTE 062 gibt der pU an, dass sich deren Ergebnisse aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.5.1.9 Vergleichbarkeit der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 für die quantitative Ergebnisinterpretation

Die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Bezug auf die relevanten Teilpopulationen weitestgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen in der Wahl des im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eingesetzten Fluoropyrimidins (5-FU oder Capecitabin) sowie der genauen Lokalisation des Adenokarzinoms (Ösophagus oder gastroösophagealer Übergang) (siehe Abschnitt 2.5.1.2). Insgesamt sind die beiden Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 ausreichend vergleichbar und werden metaanalytisch zusammengefasst.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS
 - Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-OES18
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs (SOC, PT)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 28 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 28: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-OES18)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immununvermittelte SUEs und schwere UEs ^a	Endokrine Erkrankungen (SOC, UEs)
KEYNOTE 590	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b	ja	ja	nein ^b	ja	ja
KEYNOTE 062	ja	nein ^b	ja ^c	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3–5.
b. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext
c. In der Studie KEYNOTE 062 wurde die Symptomatik nur über den EORTC QLQ-C30 und nicht über den EORTC QLQ-OES18 erhoben.

5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES18: Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module 18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten und Analysen

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU in seinem Dossier zu beiden Studien Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [13,14] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Eine eigene Berechnung der Mittelwertdifferenz wäre aufgrund der bereits früh im Verlauf beider Studien in der jeweils relevanten Teilstudie stark abnehmenden

Rückläufe der Fragebogen nur für Zeiträume möglich gewesen, die in Relation zum gesamten Beobachtungszeitraum der Studie zu kurz wären, um eine valide Aussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Aus diesen Gründen werden die vorliegenden Daten zu den Ergebnissen des Gesundheitszustandes als nicht verwertbar angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen.

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18

Die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-OES18 werden als nicht verwertbar angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1. Für die Nutzenbewertung liegen daher ausschließlich Daten aus der Studie KEYNOTE 062 und somit lediglich für den EORTC QLQ-C30 vor.

Der pU legt in seinem Dossier für die Studie KEYNOTE 062 für den EORTC QLQ-C30 Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [13,14] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeföhrten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe [31]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA [32]).

EORTC QLQ-STO22

Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers zusätzlich Ergebnisse der Studie KEYNOTE 062 für den Fragebogen EORTC QLQ-STO22 dar. Hierbei handelt es sich um ein Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30, das spezifisch für Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom entwickelt wurde. Die für Fragestellung B1 relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 umfasst jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Karzinom des gastroösophagealen Übergangs. Im QLQ-STO22 fehlen Items im Zusammenhang mit Schlucken, Husten und Sprechen, die zur vollständigen Abbildung der Symptomatik von Patientinnen und Patienten mit Karzinom des gastroösophagealen Übergangs erforderlich sind. Der QLQ-STO22 bildet die Symptomatik dieser Patientinnen und Patienten damit nicht hinreichend ab und wird nicht zur Bewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus den Angaben des pU in Modul 4 A nicht hervor, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffen weiterbehandelt werden. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (3 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich sind für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zur Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente erforderlich.

Aus diesen Gründen werden die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 für den Endpunkt Abbruch wegen UEs als nicht verwertbar angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen.

Immunvermittelte SUEs und schwere UEs

Die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs waren in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 jeweils anhand einer prädefinierten PT-Liste operationalisiert. Die Operationalisierung der Endpunkte erfolgte auf Grundlage unterschiedlicher Versionen dieser PT-Liste, wodurch bestimmte PTs nicht in beiden PT-Listen enthalten sind. Bei allen in den relevanten Teilpopulationen der beiden Studien tatsächlich aufgetretenen immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs handelt es sich jedoch um PTs, die von beiden Versionen der Liste erfasst sind. Aus diesem Grund können die Ergebnisse für diese Endpunkte verglichen und metaanalytisch zusammengefasst werden.

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 29 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 29: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-OES18)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und schwere UEs ^a	Endokrine Erkrankungen (SOC, UEs)
KEYNOTE 590	N	N	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	H ^c	H ^c	– ^b	H ^c	H ^c
KEYNOTE 062	N	N	– ^b	H ^c	– ^d	H ^c	H ^c	H ^c	– ^b	H ^c	H ^c

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3–5.
b. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.5.2.1
c. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
d. Endpunkt nicht erhoben

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-OES18: Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird in beiden Studien (KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062) für alle patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamt mortalität, als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Gesundheitszustand und Symptomatik) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für die Studie KEYNOTE 590 keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte Gesundheitszustand und Abbruch wegen UEs liegen auch für die Studie KEYNOTE 062 keine verwertbaren Daten vor. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt dementsprechend für diese Endpunkte.

In der Studie KEYNOTE 062 liegen zu den beiden Endpunkt kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität verwertbare Daten auf Basis des EORTC QLQ-C30 vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus

potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Daten zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OES18 wurden in der Studie KEYNOTE 062 nicht erhoben.

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs sowie für die spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingestuft. Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug bei diesen Endpunkten für beide Studien 30 Tage. Die Beobachtungsdauer der Endpunkte wird damit maßgeblich von den Therapieabbrüchen gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgrund und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu dem beschriebenen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial können insgesamt für alle Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorliegen, maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Dies ist bedingt durch die Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren in der Studie KEYNOTE 590 (siehe Abschnitt 2.5.1.2) und durch die Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung in beiden Studien (siehe Abschnitt 2.5.1.1).

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 30 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin mit Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinientherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, häufigen SUEs und häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie zu allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang C dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sowie Forest Plots zu den selbst berechneten Metaanalysen sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktstudie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Mortalität					
Gesamtüberleben					
KEYNOTE 590	43	12,1 [9,6; 18,7] 30 (69,8)	54	10,7 [8,2; 15,3] 44 (81,5)	0,83 [0,52; 1,34]; 0,447 ^a
KEYNOTE 062	30	11,8 [9,1; 17,2] 24 (80,0)	20	10,4 [6,5; 18,5] 16 (80,0)	0,95 [0,50; 1,78]; 0,866 ^b
gesamt ^c					0,87 [0,60; 1,27]; 0,476
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062				keine verwertbaren Daten	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d					
Fatigue					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	1,4 [1,0; 2,3] 24 (85,7)	20	0,8 [0,7; 3,0] 15 (75,0)	0,84 [0,44; 1,61]; 0,597 ^b
Übelkeit und Erbrechen					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	1,9 [0,8; 5,3] 19 (67,9)	20	1,4 [0,7; 1,6] 17 (85,0)	0,56 [0,29; 1,08]; 0,085 ^b
Schmerzen					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	6,5 [2,4; 8,8] 16 (57,1)	20	3,3 [1,5; n. b.] 12 (60,0)	0,80 [0,38; 1,69]; 0,551 ^b
Dyspnoe					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	8,6 [4,4; n. b.] 12 (42,9)	20	2,6 [0,8; 6,0] 13 (65,0)	0,43 [0,19; 0,94]; 0,035 ^b

Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktstudie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Schlaflosigkeit					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	n. e. [2,7; n. b.] 11 (39,3)	20	6,0 [0,7; n. b.] 10 (50,0)	0,64 [0,27; 1,52]; 0,315 ^b
Appetitverlust					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	5,8 [1,4; 10,2] 18 (64,3)	20	3,4 [1,5; 6,0] 13 (65,0)	0,65 [0,31; 1,37]; 0,257 ^b
Verstopfung					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	3,0 [1,4; n. b.] 15 (53,6)	20	3,2 [1,4; 6,1] 14 (70,0)	0,76 [0,36; 1,57]; 0,454 ^b
Diarröh					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	4,4 [1,4; n. b.] 15 (53,6)	20	n. e [0,7; n. b.] 9 (45,0)	1,04 [0,45; 2,38]; 0,924 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^c					
globaler Gesundheitszustand					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	8,3 [2,4; 10,2] 16 (57,1)	20	2,4 [1,4; 7,4] 13 (65,0)	0,59 [0,28; 1,26]; 0,176 ^b
körperliche Funktion					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	4,2 [1,4; 5,9] 21 (75,0)	20	1,4 [0,8; 2,2] 15 (75,0)	0,60 [0,31; 1,17]; 0,136 ^b
Rollenfunktion					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062	28	2,1 [1,4; 5,1] 23 (82,1)	20	2,2 [0,7; n. b.] 13 (65,0)	1,10 [0,56; 2,17]; 0,785 ^b

Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktstudie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
emotionale Funktion					
KEYNOTE 590					keine verwertbaren Daten
KEYNOTE 062	28	5,9 [1,4; n. b.] 15 (53,6)	20	6,1 [1,4; n. b.] 8 (40,0)	1,21 [0,51; 2,85]; 0,670 ^b
kognitive Funktion					keine verwertbaren Daten
KEYNOTE 590					keine verwertbaren Daten
KEYNOTE 062	28	3,4 [1,4; 9,7] 17 (60,7)	20	1,5 [0,7; n. b.] 12 (60,0)	0,75 [0,35; 1,57]; 0,442 ^b
soziale Funktion					
KEYNOTE 590					keine verwertbaren Daten
KEYNOTE 062	28	4,4 [1,6; n. b.] 16 (57,1)	20	1,9 [1,0; 4,7] 15 (75,0)	0,62 [0,31; 1,27]; 0,191 ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
KEYNOTE 590	42	0,4 [0,3; 0,4] 42 (100,0)	53	0,3 [0,3; 0,7] 52 (98,1)	–
KEYNOTE 062	30	0,3 [0,3; 0,6] 30 (100,0)	20	0,6 [0,1; 1,0] 19 (95,0)	–
SUEs					
KEYNOTE 590	42	15,6 [8,0; 27,9] 28 (66,7)	53	31,1 [17,1; 60,3] 30 (56,6)	1,34 [0,80; 2,26]; 0,266 ^b
KEYNOTE 062	30	11,6 [2,1; n. b.] 19 (63,3)	20	36,7 [5,6; n. b.] 9 (45,0)	1,64 [0,74; 3,64]; 0,220 ^b
gesamt ^c					1,42 [0,92; 2,20]; 0,112

Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktstudie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
schwere UEs^f					
KEYNOTE 590	42	4,7 [2,4; 7,4] 37 (88,1)	53	6,3 [3,9; 11,6] 44 (83,0)	1,14 [0,73; 1,77]; 0,567 ^b
KEYNOTE 062	30	5,4 [3,0; 9,0] 26 (86,7)	20	5,6 [1,1; 29,4] 15 (75,0)	1,31 [0,69; 2,49]; 0,407 ^b
gesamt ^c					1,19 [0,83; 1,72]; 0,344
Abbruch wegen UEs					
KEYNOTE 590				keine verwertbaren Daten	
KEYNOTE 062				keine verwertbaren Daten	
immunvermittelte SUEs (PT-Sammlung)^g					
KEYNOTE 590	42	n. e. 3 (7,1)	53	n. e. 1 (1,9)	3,88 [0,40; 37,33]; 0,240 ^b
KEYNOTE 062	30	n. e. 2 (6,7)	20	n. e. 1 (5,0)	1,19 [0,11; 13,20]; 0,886 ^b
gesamt ^c					2,22 [0,43; 11,51]; 0,343
immunvermittelte schwere UEs (PT-Sammlung)^g					
KEYNOTE 590	42	n. e. 3 (7,1)	53	n. e. 1 (1,9)	3,59 [0,37; 34,57]; 0,268 ^b
KEYNOTE 062	30	n. e. 2 (6,7)	20	n. e. 1 (5,0)	1,03 [0,09; 11,48]; 0,981 ^b
gesamt ^c					2,00 [0,38; 10,50]; 0,411
endokrine Erkrankungen (UE, SOC)^h					
KEYNOTE 590	42	n. e. 8 (19,0)	53	n. e. 2 (3,8)	RR: 5,05 [1,13; 22,52]; 0,034 ^{i, j}
KEYNOTE 062	30	n. e. 5 (16,7)	20	n. e. 0 (0)	RR: 7,45 [0,43; 127,74]; 0,062 ^{i, k}

Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktstudie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
gesamt ^l					RR: 5,65 [1,48; 21,58]; 0,011
<p>a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-PS (0 vs. 1) mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test</p> <p>b. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test</p> <p>c. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>g. prädefinierte Liste von PTs unter kontinuierlicher Aktualisierung (Version 18)</p> <p>h. Die wesentlichen zugrundeliegenden Ereignisse sind Hyperthyreose (Studie KEYNOTE 590) und Hypothyreose (Studie KEYNOTE 062). Es liegen keine Informationen vor, wie viele dieser Ereignisse vom CTCAE-Grad 1 und damit nicht symptomatisch waren.</p> <p>i. eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach [33])</p> <p>j. Der pU berichtet für die Studie KEYNOTE 590 ein HR von 4,96 [1,05; 23,35] sowie einen p-Wert von 0,043; für die metaanalytische Zusammenfassung wird behelfsweise auf das RR zurückgegriffen. Dies ist insoweit angemessen, dass beide Schätzungen nah bei einander liegen.</p> <p>k. Der pU berichtet für die Studie KEYNOTE 062 einen p-Wert von 0,091 basierend auf der Score-Teststatistik.</p> <p>l. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode)</p>					

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-OE18: Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer 18 items; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse bzw. aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit in Bezug auf alle

Endpunkte beider Studien maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.5.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand

Zum Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Für die Endpunkte der Symptomatik liegen nur für die Studie KEYNOTE 062 verwertbare Daten vor. Die Endpunkte der Symptomatik wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vor. Der vorliegende Effekt ist für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nur für die Studie KEYNOTE 062 verwertbare Daten vor. Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für alle Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gemäß Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse der onkologischen Grunderkrankung nicht als UEs erhoben. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.

SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Endokrine Erkrankungen (SOC, UEs)

Für das spezifische UE endokrine Erkrankungen (SOC, UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)
- Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)

Subgruppenanalysen zu den drei genannten Merkmalen waren in beiden Studien a priori nur für den Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgten die Subgruppenanalysen post hoc. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs fehlen Subgruppenanalysen vollständig.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU führt bei Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben sowie zu den Endpunkten der Endpunktakategorie Nebenwirkungen jeweils Interaktionstests für jede Studie separat durch. Eine gemeinsame Betrachtung der Subgruppenergebnisse beider Studien führt der pU nicht durch. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung geprüft, ob in beiden Studien jeweils eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt. Sofern dies der Fall ist, wird ein Interaktionstest auf Metaebene der beiden Studien mittels Q-Test durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse nur zu denjenigen Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal in den eingeschlossenen Studien (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktakategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.5.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 31).

Bestimmung der Endpunktakategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht unmittelbar hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Dyspnoe (EORTC QLQ-C30)

In Modul 4 A liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Dyspnoe, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, vor. Daher wird dieser Endpunkte der Endpunktakategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Spezifische UEs

Für das spezifischen UE endokrine Erkrankungen (SOC, UEs) geht aus den Angaben in Modul 4 A hervor, dass alle aufgetretenen Ereignisse nicht schwerwiegend oder nicht schwer (CTCAE-Grad < 3) waren. Daher wird das spezifische UE der Endpunktakategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet

Tabelle 31: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	11,8–12,1 vs. 10,4–10,7 Monate ^c HR: 0,87 [0,60; 1,27]; p = 0,476	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	1,4 vs. 0,8 Monate HR: 0,84 [0,44; 1,61]; p = 0,597	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,9 vs. 1,4 Monate HR: 0,56 [0,29; 1,08]; p = 0,085	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	6,5 vs. 3,3 Monate HR: 0,80 [0,38; 1,69]; p = 0,551	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	8,6 vs. 2,6 Monate HR: 0,43 [0,19; 0,94]; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq \text{KI}_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Schlaflosigkeit	n. e. vs. 6,0 Monate HR: 0,64 [0,27; 1,52]; p = 0,315	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	5,8 vs. 3,4 Monate HR: 0,65 [0,31; 1,37]; p = 0,257	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	3,0 vs. 3,2 Monate HR: 0,76 [0,36; 1,57]; p = 0,454	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarröh	4,4 Monate vs. n. e. HR: 1,04 [0,45; 2,38]; p = 0,924	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 31: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitszustand	8,3 vs. 2,4 Monate HR: 0,59 [0,28; 1,26]; p = 0,176	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	4,2 vs. 1,4 Monate HR: 0,60 [0,31; 1,17]; p = 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,1 vs. 2,2 Monate HR: 1,10 [0,56; 2,17]; p = 0,785	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	5,9 vs. 6,1 Monate HR: 1,21 [0,51; 2,85]; p = 0,670	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	3,4 vs. 1,5 Monate HR: 0,75 [0,35; 1,57]; p = 0,442	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,4 vs. 1,9 Monate HR: 0,62 [0,31; 1,27]; p = 0,191	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	11,6–15,6 vs. 31,1–36,7 Monate ^c HR: 1,42 [0,92; 2,20]; p = 0,112	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	4,7–5,4 vs. 5,6–6,3 Monate ^c HR: 1,19 [0,83; 1,72]; p = 0,344	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,22 [0,43; 11,51]; p = 0,343	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,00 [0,38; 10,50]; p = 0,411	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 31: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin	Ableitung des Ausmaßes ^b
Subgruppe	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	
endokrine Erkrankungen (UEs)	16,7–19,0 % vs. 0–3,8 % ^c RR: 5,65 [1,48; 21,58] RR: 0,18 [0,05; 0,68] ^f ; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunkt: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
 b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunkt: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen
 c. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. Monate bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien
 d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.5.2.1
 e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig
 f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

5-FU: 5-Fluorouracil; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-OES 18: Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer 18 items; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 32 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 32: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Endokrine Erkrankungen (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Zu den Endpunkten Gesundheitszustand und Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.	

5-FU: 5-Fluorouracil; UEs: unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtschau zeigt sich ausschließlich ein negativer Effekt in der Endpunkt категорie Nebenwirkungen für Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dieser negative Effekt betrifft das spezifische UE endokrine Erkrankungen (Hinweis auf einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes). In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse reicht dieser negative Effekt nicht aus, um einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin abzuleiten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinientherapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis einer gemeinsamen Population aus den jeweils für Fragestellung A und B1 relevanten Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 590 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Fragestellungen A und B1 ableitet.

Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin 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.

2.6 Fragestellung B2: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Zu Zusammenstellung und Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools siehe Abschnitt 2.3.

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-

basierten Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser ebenfalls zu dem Ergebnis kommt, dass für diese Patientenpopulation keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden können. Dennoch leitet der pU als Gesamtfazit für die Patientenpopulation des gesamten Anwendungsgebiets (und somit auch für die Patientenpopulation der Fragestellung B2) einen Zusatznutzen ab.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 33 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 33: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ^c	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ^d
B1	erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e	Zusatznutzen nicht belegt ^{d, f}
B2	erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^g	Zusatznutzen nicht belegt ^d

Tabelle 33: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet ist. d. In die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 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. e. In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Chemotherapien genannt: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-Fluorouracil + Cisplatin, 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX], Capecitabin + Oxaliplatin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF], 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT-Regime]. Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Docetaxel sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden die hier genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen. f. Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die nach ärztlicher Maßgabe Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor. g. In Leitlinien wird die Kombinationstherapie aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin) empfohlen, diese ist jedoch nicht (explizit) für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der HER2-zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes wird Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-Fluorouracil als ein geeigneter Komparator erachtet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.	5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Karzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [8]. Demnach ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in die folgenden nach Fragestellungen geordneten Patientengruppen:

- Fragestellung A: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie
- Fragestellung B1: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie
- Fragestellung B2: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

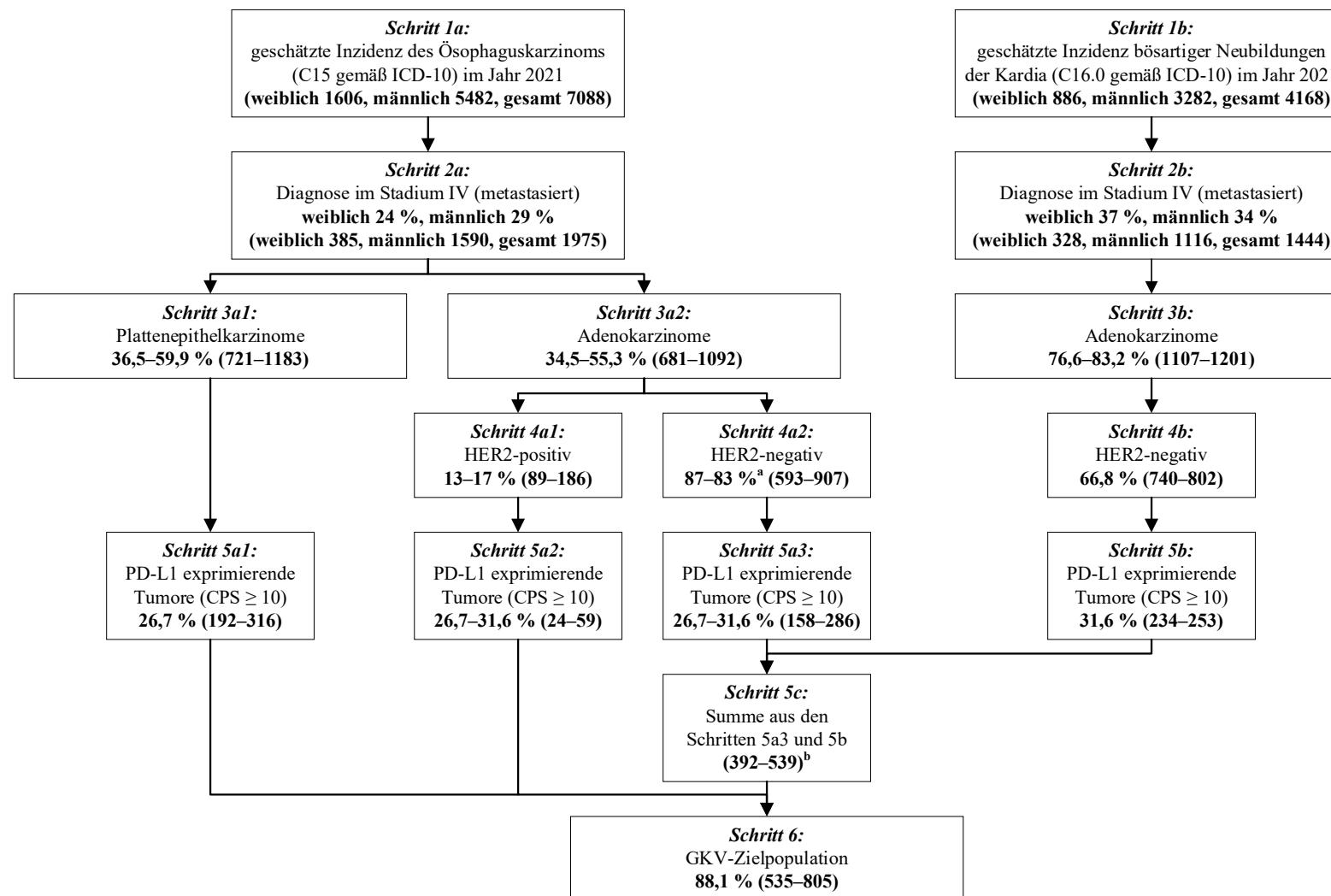
Nach Angabe des pU zählt das Ösophaguskarzinom zu den Krebserkrankungen mit schlechten Überlebensaussichten. Dies sei vor allem darauf zurückzuführen, dass nur jeder 3. Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert wird und somit häufig eine palliative Situation vorliegt. Der pU weist auf die hohe Symptomlast bei Patientinnen und Patienten mit einem

fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom hin und beschreibt, dass sich durch das schnelle Fortschreiten der Erkrankung die Symptome und die Lebensqualität rasch verschlechtern. Dem pU zufolge wurden fortgeschrittene Karzinome des gastroösophagealen Übergangs selten als eigene Entität untersucht, aber in vielen Studien zum Ösophagus- oder Magenkarzinom eingeschlossen, sodass für sie die gleichen Therapieempfehlungen gelten.

Vor diesem Hintergrund sieht der pU bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs einen großen Bedarf an neuen Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern, das Auftreten von Symptomen verzögern und ein akzeptables Nebenwirkungsprofil haben.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Die Berechnung basiert auf der Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres. Dies begründet der pU damit, dass sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf eine Erstlinienbehandlung bezieht.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Der pU multipliziert 87 % mit der Anzahl der Untergrenze und 83 % mit der Anzahl der Obergrenze aus Schritt 3a2.

b. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU

CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PD-L1: Programmed-Cell-Death-Ligand-1

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1a: geschätzte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2021

Zunächst schätzt der pU die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland im Jahr 2021. Dazu zieht er die geschlechtsspezifischen rohen Raten der Neuerkrankungen (Diagnosecode C15 gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) aus einer Abfrage in der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) heran [34]. Der pU stützt sich auf die dort genannten Angaben für das Jahr 2017 (Frauen: 3,8 pro 100 000 Einwohnerinnen, Männer: 13,3 pro 100 000 Einwohner) und geht davon aus, dass diese bis zum Jahr 2021 konstant sind.

Für die Bevölkerungszahl greift der pU auf die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zurück [35]. Der Variante 6 (G1-L2-W2) zufolge leben am 31.12.2021 in Deutschland 42 257 000 Frauen und 41 219 000 Männer.

Der pU überträgt die rohen Raten der Inzidenz auf die vorausberechnete Bevölkerungszahl und ermittelt so eine Anzahl von 1606 Frauen und 5482 Männern mit einer Neuerkrankung an einem Ösophaguskarzinom im Jahr 2021.

Schritt 1b: geschätzte Inzidenz bösartiger Neubildungen der Kardia im Jahr 2021

Des Weiteren schätzt der pU die Inzidenz von Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs. Diese operationalisiert er über den ICD-10-Diagnosecode C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardia). Ausgehend von den geschlechtsspezifischen rohen Raten der Neuerkrankungen an Magenkarzinomen (ICD-10: C16) aus den Jahren 2013 bis 2017 gemäß den Daten des RKI [34], prognostiziert der pU mittels linearer Regression rohe Inzidenzraten für das Jahr 2021. Auf Grundlage von Angaben auf der Webseite des ZfKD [36] veranschlagt der pU Anteilswerte von 17 % für Frauen und 37 % für Männer der Neuerkrankungen mit dem Code C16.0 an allen Neuerkrankungen, die unter dem Code C16 subsumiert werden. Es resultieren daraus geschätzte rohe Inzidenzraten für bösartige Neubildungen der Kardia im Jahr 2021 (Frauen: 2,1 pro 100 000 Einwohnerinnen, Männer: 8,0 pro 100 000 Einwohner).

Die geschätzten rohen Raten überträgt der pU auf die gleichen geschlechtsspezifischen Bevölkerungszahlen wie in Schritt 1a. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 886 Frauen und 3282 Männern mit einer Neuerkrankung an einer bösartigen Neubildung der Kardia im Jahr 2021.

Schritte 2a und 2b: Patientinnen und Patienten mit Diagnose im Stadium IV

In den anschließenden Schritten 2a und 2b reduziert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf diejenigen mit einer Diagnose im Stadium IV nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC). Die Einschränkung auf dieses Stadium begründet der pU damit, dass sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf nicht kurativ behandelbare Erkrankungen bezieht.

In Schritt 2a nimmt der pU für die Patientinnen und Patienten mit einer Neuerkrankung an einem Ösophaguskarzinom auf Grundlage von Angaben im RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ an, dass 24 % der Frauen und 29 % der Männer bei Erstdiagnose das UICC-Stadium IV aufweisen [37]. Die im RKI-Bericht enthaltenen Stadien beruhen auf den Angaben zu Primärtumor, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung (TNM) gemäß der 7. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren. Mithilfe der genannten Anteilswerte und den Anzahlen aus Schritt 1a berechnet der pU eine Anzahl von 385 Frauen und 1590 Männern mit einem im Stadium IV diagnostizierten Ösophaguskarzinom (insgesamt 1975 Neuerkrankungen).

Für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (bzw. bösartige Neubildungen der Kardia) stützt sich der pU in Schritt 2b ebenfalls auf den Bericht des RKI [37]. Basierend auf den darin enthaltenen Angaben zu Magenkarzinomen (C16), die unter anderem bösartige Neubildungen der Kardia umfassen, geht der pU von Anteilen von 37 % für Frauen und 34 % für Männer mit Erstdiagnose im Stadium IV aus. Diese prozentualen Angaben multipliziert der pU mit den Anzahlen aus Schritt 1b. Auf diese Weise schätzt er eine Anzahl von 328 Frauen und 1116 Männern mit einem im Stadium IV diagnostizierten Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (insgesamt 1444 Neuerkrankungen).

Schritt 3a1 und 3a2: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom bzw. Adenokarzinom unter denjenigen mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV zu quantifizieren, zieht der pU verschiedene Auswertungen einzelner Krebsregister [38-43] und von Daten des RKI [44,45] heran. Er bildet je histologischem Typ eine Spanne der aus den einzelnen Quellen gewonnenen Angaben:

- Für Plattenepithelkarzinome veranschlagt der pU in Schritt 3a1 eine Anteilsspanne von 36,5 % bis 59,9 %. Die Untergrenze basiert auf Daten des Krebsregisters Hessen für das Jahr 2016 [40] und bezieht sich auf eine Fallzahl, die beide Geschlechter einschließt. Die Obergrenze beruht auf Daten des Krebsregisters Bayern aus den Jahren 2013 und 2014 [38]. Den Wert von 59,9 % berechnet der pU als arithmetisches Mittelwert der separat vorliegenden Angaben für Frauen (66,5 %) und Männer (53,3 %).
- Für Adenokarzinome geht der pU in Schritt 3a2 von einer Anteilsspanne von 34,5 % bis 55,3 % aus. Im Gegensatz zum vorherigen histologischen Typ geht hierbei die Obergrenze auf die beschriebenen Daten des Krebsregisters Hessen zurück [40]. Die Untergrenze beruht wiederum auf den zuvor erwähnten Daten des Krebsregisters Bayern [38] und stellt erneut ein arithmetisches Mittel aus den geschlechtsspezifischen Daten dar (Frauen: 27,3 %, Männer: 41,7 %).

Die ermittelten Anteilsspannen überträgt der pU jeweils auf die gesamte Anzahl (d. h. Frauen und Männer) aus Schritt 2a. Aus dieser Vorgehensweise resultieren Anzahlen von 721 bis 1183

Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom und von 681 bis 1092 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

In Schritt 3b greift der pU für den Anteil der Adenokarzinome an Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs auf Auswertungen einzelner Krebsregister zurück [38-40,42,46]. Er stützt sich auf Daten zu den Magenkarzinomen (C16).

Er ermittelt aus den einzelnen Quellen eine Anteilsspanne von 76,6 % bis 83,2 %. Die Untergrenze bezieht sich auf Daten des Krebsregisters Niedersachsen aus den Jahren 2017 und 2018 [39]. Nach Angabe des pU entspricht der Anteilswert von 76,6 % dem Mittelwert aus den separaten Angaben für Frauen und Männer (71,5 % und 81,9 %). Die Obergrenze von 83,2 % bezieht sich auf Daten des Krebsregisters Nordrhein-Westfalen und eine Fallzahl, die beide Geschlechter umfasst [43].

Der pU wendet die ermittelte Anteilsspanne auf die gesamte Anzahl (d. h. Frauen und Männer) aus Schritt 2b an. Daraus ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 1107 bis 1201 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Schritte 4a1 und 4a2: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem bzw. HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus

Der pU geht in Schritt 4a1 von einem Anteil von 13 % bis 17 % der Patientinnen und Patienten aus, deren Adenokarzinom des Ösophagus HER2-positiv ist. Die Spanne ermittelt er aus 5 Studien [23-27]. Die Untergrenze basiert auf dem Anteil mit HER2-Überexpression bei 1176 als ösophageales Adenokarzinom klassifizierten Tumoren aus einer Untersuchung aus den USA mit Daten aus den Jahren 2009 bis 2017 [26]. Die Obergrenze stammt aus einer weiteren Studie aus den USA, in der 675 Patientinnen und Patienten mit zwischen 1980 und 1997 reseziertem ösophagealem Adenokarzinom eingeschlossen wurden [27]. Der daraus entnommene Anteil bezieht sich auf die HER2-Amplifikation. Der pU multipliziert die ermittelte Anteilsspanne mit den Anzahlen aus Schritt 3a2. Daraus ergeben sich 89 bis 186 Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus.

Im Umkehrschluss dazu trifft der pU in Schritt 4a2 die Annahme, dass bei 83 % bis 87 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a2 ein HER2-negatives Adenokarzinom vorliegt. Er multipliziert 87 % mit der Untergrenze aus Schritt 3a2 (681) und 83 % mit der Obergrenze (1092). Dieses Vorgehen führt zu einer Anzahl von 593 bis 907 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

Für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs trifft der pU die Annahme, dass es sich in 66,8 % der Fälle um HER2-negative Karzinome handelt. Diesen Anteil leitet der pU aus

einem Konferenzabstract ab, in dem ein Anteil von 33,2 % HER2-positiver Karzinome mit Bezug auf Karzinome des gastroösophagealen Übergangs genannt wird [47]. Die zugrunde liegende Untersuchung des Abstracts ist die ToGA-Studie, in der Patientinnen und Patienten aus 24 Ländern eingeschlossen wurden. Der pU multipliziert den Anteil von 66,8 % mit den Anzahlen aus Schritt 3b. Auf diese Weise berechnet er 740 bis 802 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Schritte 5a1, 5a2, 5a3 und 5b: Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)

In den anschließenden Schritten berechnet der pU für die verschiedenen histologischen Typen der Karzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). Er zieht dabei für alle Patientengruppen Daten aus dem SAPHIR-Register heran [48]. Dabei handelt es sich um ein Register, das dem Studienregistereintrag zufolge seit Dezember 2019 Erwachsene aus Deutschland mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder mit metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens einschließt, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten sollen [49]. Die vom pU herangezogene Auswertung des Registers hat den Datenstand 14.01.2021 und beinhaltet 54 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und 94 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [48]. Von diesen Patientinnen und Patienten liegen Ergebnisse zum PD-L1-Status für 15 mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (n = 4 mit CPS ≥ 10 ; n = 11 mit CPS < 10) und für 19 mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (n = 6 mit CPS ≥ 10 ; n = 13 mit CPS < 10) vor. Mithilfe dieser Daten macht der pU Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit CPS ≥ 10 in den verschiedenen Patientengruppen:

- 26,7 % für die Patientengruppe mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sowie
- 31,6 % für die Patientengruppe mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Bei der Anteilsberechnung bezieht sich der pU jeweils auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Ergebnisse zum PD-L1-Status vorliegen.

- Schritt 5a1: Ausgehend von den Anzahlen in Schritt 3a1 und einem Anteil von 26,7 % mit CPS ≥ 10 ermittelt der pU eine Anzahl von 192 bis 316 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und PD-L1 exprimierenden Tumoren.
- Schritte 5a2 und 5a3: Da dem pU zufolge für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus keine Daten verfügbar sind, bildet er für diese unabhängig vom HER2-Status eine Anteilsspanne aus den vorhandenen Angaben zu Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (26,7 % bis 31,6 %). Durch Multiplikation der Anteilsspanne mit den Anzahlen aus den jeweils vorausgehenden Schritten 4a1 und 4a2 ermittelt der pU

- in Schritt 5a2 eine Anzahl von 24 bis 59 Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus und PD-L1 exprimierenden Tumoren und
- in Schritt 5a3 eine Anzahl von 158 bis 286 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus und PD-L1 exprimierenden Tumoren.
- Schritt 5b: Ausgehend von den Anzahlen in Schritt 4b und einem Anteil von 31,6 % mit $\text{CPS} \geq 10$ berechnet der pU somit eine Anzahl von 234 bis 253 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 exprimierenden Tumoren.

Die aus den Schritten 5a1 und 5a2 resultierenden Anzahlen stellen gemäß der Berechnung des pU die Zielpopulation der Fragestellungen A (5a1) und B2 (5a2) dar.

Schritt 5c: Summe aus den Schritten 5a3 und 5b

Zur Zielpopulation der Fragestellung B1 zählen sowohl Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus (5a3) als auch diejenigen mit HER2-negativem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (5b). Werden die entsprechenden Anzahlen aus den Schritten 5a3 und 5b addiert, ergeben sich eigenen Berechnungen zufolge 392 bis 539 Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation der Fragestellung B1.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht abschließend von einem GKV-Anteil von 88,1 % aus [50,51]. Diesen überträgt der pU auf die Anzahlen aus den Schritten 5a1, 5a2 und 5c. Dieser Berechnung zufolge umfasst die GKV-Zielpopulation der Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie eine Anzahl von insgesamt 535 bis 805 Patientinnen und Patienten. Diese verteilen sich laut pU folgendermaßen auf die Patientengruppen der betrachteten Fragestellungen:

- Fragestellung A: 169 bis 278 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 10$); Erstlinientherapie
- Fragestellung B1: 345 bis 475 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 10$); Erstlinientherapie
- Fragestellung B2: 21 bis 52 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 10$); Erstlinientherapie

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Die Angaben des pU zur Anzahl der

Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Der pU berücksichtigt in seiner Berechnung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Neuerkrankung im Betrachtungsjahr und begründet dies damit, dass sich die vorliegende Bewertung auf eine Erstlinienbehandlung bezieht. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der Zulassungsstudie von Pembrolizumab (KEYNOTE 590) eingeschlossene Patientinnen und Patienten unter bestimmten Bedingungen eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben konnten. Folglich können auch Patientinnen und Patienten, die bereits zuvor eine kurativ intendierte Behandlung in einem früheren Stadium erhalten haben, für eine Therapie mit Pembrolizumab in Frage kommen, sofern sie einen Progress erleiden und noch keine Behandlung für das fortgeschrittene bzw. metastasierende Stadium erhalten haben.

Zu den Schritten 1a und 1b

Die vom pU für das Jahr 2021 prognostizierte Inzidenz der Ösophaguskarzinome (Fallzahl: 1606 Frauen, 5482 Männer) fällt vergleichsweise gering aus. Dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI ist eine Prognose von 8300 Neuerkrankungen (2000 Frauen und 6300 Männer) für das Jahr 2022 zu entnehmen [52].

Für den Anteil bösartiger Neubildungen der Kardia (C16.0) an allen Magenkarzinomen (C16) stützt sich der pU auf prozentuale Angaben (Frauen 17 %, Männer 37 %) von der Webseite des Zentrums für Krebsregisterdaten [36]. In der Auswertung ist auch ein relevanter Anteil mit der Codierung C16.9 (Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet) – d. h. ohne nähere Angaben zum betroffenen Abschnitt des Magens – enthalten (Frauen 26 %, Männer 20 %). Es ist unklar wie hoch der Anteil bösartiger Neubildungen der Kardia ausfallen würde, wenn sich die Fälle mit der Codierung C16.9 stattdessen spezifischen Diagnosecodes zuordnen ließen.

Zu den Schritten 2a und 2b

Der pU beschränkt sich in seiner Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auf die Neuerkrankungen im UICC-Stadium IV gemäß der 7. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren und damit auf Fälle, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen vorliegen. Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [8] kommen für eine Therapie auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren Karzinomen in Frage, die in der Berechnung des pU unberücksichtigt bleiben. Dies führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Mit Blick auf die vom pU für bösartige Neubildungen der Kardia angenommenen Anteilswerte im Stadium IV liegt Unsicherheit vor. Dies ist darauf zurückzuführen, dass er Daten zur Gesamtheit der Magenkarzinome und keine spezifischen Daten für die Kardia heranzieht.

Mit Bezug auf Ösophagus- und Magenkarzinome liegt gemäß der RKI-Daten ein hoher Anteil von Fällen mit unbekanntem Stadium vor [37], die der pU bei der Ermittlung der angesetzten

Anteilswerte nicht mit einbezieht. Es besteht Unsicherheit inwieweit die Stadienverteilung auf Grundlage der Fälle mit bekanntem Stadium für die Gesamtheit aller Fälle aussagekräftig ist.

Zu den Schritten 3a1, 3a2 und 3b

Für den Anteil der Plattenepithelkarzinome (Schritt 3a1) und Adenokarzinome (Schritt 3a2) an den Ösophaguskarzinomen bildet der pU jeweils Spannen, deren Unter- und Obergrenzen aus den Jahresberichten der Krebsregister Hessen und Bayern hervorgehen [38,40]. Die vom pU ebenfalls vorgelegten Angaben auf Grundlage der Daten des RKI [44,45] legen nahe, dass die Anteilswerte für die histologischen Typen eher im mittleren Bereich der vom pU gebildeten Spannen zu erwarten sind. Die Daten des RKI umfassen die Daten der einzelnen Landeskrebsregister und stellen somit eine geeignetere Grundlage für das Bundesgebiet dar als die Angaben aus einzelnen bundeslandspezifischen Krebsregistern.

Im Hinblick auf die Anteilsspannen in den Schritten 3a1, 3a2 und 3b ist außerdem nicht nachvollziehbar, dass der pU für einen Teil der Quellen, denen geschlechtsspezifische Anteilswerte der histologischen Typen zu entnehmen sind, arithmetische Mittelwerte aus den Angaben für Frauen und Männer bildet. Die Anteilswerte der histologischen Typen fallen bei Frauen und Männern unterschiedlich aus. Vor dem Hintergrund, dass deutlich mehr Männer von Ösophaguskarzinomen und bösartigen Neubildungen der Kardia betroffen sind, führen arithmetische Mittelwerte hier zu einer unangemessenen Gewichtung der Anteilswerte für die Population, die beide Geschlechter umfasst.

Darüber hinaus führt zu Unsicherheit, dass sich die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den histologischen Typen nicht nur auf Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenener bzw. metastasierter Erkrankung beziehen. Aus einer der Publikationen auf Grundlage von Daten des RKI geht für Ösophaguskarzinome hervor, dass die Verteilungen der histologischen Typen je nach Stadium unterschiedlich ausfallen [44]. Für die bösartigen Neubildungen der Kardia ergibt sich zusätzlich erneut eine Unsicherheit daraus, dass der pU auf Daten für die Gesamtheit der Magenkarzinome zurückgreift.

Zu den Schritten 4a1, 4a2 und 4b

Die vom pU in Schritt 4a1 angesetzten Anteilswerte für HER2-positive Karzinome unter den Adenokarzinomen des Ösophagus (13 % bis 17 %) sind wahrscheinlich unterschätzt. Die Untergrenze von 13 % bezieht sich auf den Anteil mit HER2-Überexpression aus der zugrunde liegenden Untersuchung [26]. Es findet sich in der zugehörigen Publikation jedoch auch ein Anteilswert für die HER2-Amplifikation in Höhe von 23 %. Außerdem gibt es weitere Publikationen [12,28-30], die auf höhere Anteile HER2-positiver Karzinome unter den ösophagealen Adenokarzinomen hindeuten (beispielsweise ca. 30 %).

Aus der Unterschätzung in Schritt 4a1 folgt, dass die Spanne in Schritt 4a2 wahrscheinlich überschätzt ist.

Der vom pU in Schritt 4b für HER2-negative Karzinom unter den Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs angesetzte Anteilswert in Höhe von 66,8 % [47] ist eher als eine Untergrenze anzusehen. Es gibt weitere Publikationen, die auf einen höheren Anteil HER2-negativer Karzinome schließen lassen [28,30,53]. Vor dem Hintergrund, dass in der dem Anteilswert von 66,8 % zugrunde liegenden ToGA-Studie z. B. auch Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung eingeschlossen wurden und weitere spezifische Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung kamen (z. B. Einschluss nur bei adäquater Organfunktion) [54], könnte eine Spanne aus verschiedenen Quellen die Unsicherheit vermutlich besser abbilden.

Zu den Schritten 5a1, 5a2, 5a3 und 5b

Die vom pU für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren herangezogenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet. Sie beruhen auf einer Auswertung des SAPHIR-Registers, die nur eine sehr geringe Fallzahl mit vorliegenden Ergebnissen zum PD-L1-Status umfasst [48]. Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus scheinen im Register nicht enthalten zu sein, sodass der pU für diesen histologischen Typ auf die Angaben zu Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs zurückgreift. Auch dieses Vorgehen führt zu einer Unschärfe.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für das Ösophaguskarzinom geht der pU wie in Schritt 1a davon aus, dass die rohe Rate der Inzidenz bis zum Jahr 2026 konstant bleibt. Für die 5-Jahres-Prävalenz der Ösophaguskarzinome sowie die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Kardia berechnet der pU analog zu seiner Vorgehensweise in Schritt 1b rohe Raten bis zum Jahr 2026 mittels linearer Regression auf Grundlage der Daten des RKI für die Jahre 2013 bis 2017 [34]. Er geht dabei von den gleichen Anteilswerten bösartiger Neubildungen der Kardia an den Magenkarzinomen aus wie in Schritt 1b.

Der pU überträgt die ermittelten rohen Raten auf die jährlichen Bevölkerungszahlen nach Geschlecht für die Jahre 2022 bis 2026 gemäß Variante 6 (G1-L2-W2) der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [35]. Auf Grundlage dieser Berechnung schätzt der pU, dass die jährliche Inzidenz der Ösophaguskarzinome bis zum Jahr 2026 relativ konstant bleibt, während eine geringfügige Abnahme der jährlichen Inzidenz bösartiger Neubildungen der Kardia stattfindet. Für die 5-Jahres-Prävalenz geht der pU von einer geringfügigen Zunahme beim Ösophaguskarzinom und einer geringfügigen Abnahme bei bösartigen Neubildungen der Kardia aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 34 in Verbindung mit Tabelle 35.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Fragestellung A (Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 10]; Erstlinientherapie):
 - Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU)
- Fragestellung B1 (Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 10]; Erstlinientherapie):
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe
- Fragestellung B2 (Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 10]; Erstlinientherapie):
 - HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Laut der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA besteht bezüglich der Therapie der Patientenpopulationen der Fragestellungen B1 und B2 jeweils eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der pU macht für die Fragestellungen B1 und B2 Angaben zu den Kosten von zahlreichen Behandlungsoptionen, die im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (B1) und der HER2-zielgerichteten Therapie nach ärztlicher Maßgabe (B2) als geeignete Komparatoren erachtet werden. In der vorliegenden Bewertung werden mit Blick auf die Fragestellungen B1 und B2 nur die Kosten der Behandlungsoptionen bewertet, die gemäß den Fachinformationen explizit im vorliegenden Anwendungsgebiet (Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs) zugelassen sind. Dies betrifft die Optionen Cisplatin in Kombination mit 5-FU und Cisplatin in Kombination mit infusionsalem 5-FU und Docetaxel bei Fragestellung B1. Zusätzlich wird noch die Kombination Cisplatin in Kombination mit infusionsalem 5-FU und Folinsäure unter Vorbehalt bewertet, da Folinsäure zwar nicht explizit für die Behandlung von Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs zugelassen ist, aber eine Zulassung in der zytotoxischen Therapie in Kombination mit 5-FU aufweist [55]. Für die anderen vom pU für die Fragestellungen B1 und B2 vorgelegten Behandlungsoptionen entfällt die Bewertung der Angaben zu den Kosten, da sie nicht explizit im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen oder verordnungsfähig sind.

Pembrolizumab wird gemäß der Fachinformation in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie angewendet [8]. Für die Kosten der Kombinationspartner macht der pU Angaben zu den Kosten von 2 verschiedenen Kombinationen: Cisplatin in Kombination mit 5-FU und Cisplatin in Kombination mit Capecitabin. Davon wird nur die erstgenannte Kombination bewertet, da Capecitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen [56] noch verordnungsfähig ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Allein für Cisplatin in der Kombination mit Pembrolizumab und 5-FU geht der pU von einer begrenzten Behandlungsdauer über 6 Zyklen aus (siehe dazu nächster Absatz).

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab und den vom pU dargestellten Kombinationspartnern Cisplatin und 5-FU entsprechen der Fachinformation von Pembrolizumab [8]. Für Pembrolizumab geht er von einer intravenösen Gabe alle 3 Wochen oder alle 6 Wochen aus. Für den Behandlungsmodus der Kombinationspartner stützt er sich auf die Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [8]. Der pU geht von 3-wöchentlichen Zyklen aus, in denen die Gabe von Cisplatin jeweils an Tag 1 und die Gabe von 5-FU jeweils an den Tagen 1 bis 5 stattfinden. In der Fachinformation ist nur für Cisplatin eine maximale Anzahl von 6 Zyklen explizit genannt [8]. Dies wird vom pU berücksichtigt. Da die Behandlung mit Cisplatin auf 6 Zyklen begrenzt ist, beziehen sich die vom pU berechneten Kosten auf das 1. Behandlungsjahr.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der pU für die Kombination von Cisplatin mit 5-FU in Übereinstimmung mit der Fachinformation von 5-FU [10] von 3-wöchentlichen Zyklen aus. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation von 5-FU auch 4-wöchentliche Wiederholungen möglich sind. Dies würde mit einer geringeren Anzahl an Behandlungstagen einhergehen als bei einer 3-wöchentlichen Wiederholung. Für 5-FU geht der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation [10] von einer Anwendung an den Tagen 1 bis 5 je Zyklus aus. Für den Behandlungsmodus von Cisplatin verweist der pU auf die Studie Kang et al. (2009) [57]. Diese wird in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus ausschließlich im Abschnitt zur palliativen Erstlinientherapie der HER2-negativen Adenokarzinome zitiert [11]. In der Studie wurde Cisplatin in der Kombination mit 5-FU jeweils an Tag 1 jedes 3-wöchentlichen Zyklus verabreicht [57].

Für die Kombination von Cisplatin mit 5-FU und Folinsäure sind den Fachinformationen keine Angaben zum Behandlungsmodus in dieser konkreten Kombination zu entnehmen [10,55,58]. Aus diesem Grund stützt sich der pU auf die Studie Al-Batran et al. (2008) [59], die in der S3-Leitlinie im Abschnitt zur palliativen Erstlinientherapie der HER2-negativen Adenokarzinome

zitiert wird [11]. Der pU geht von einer Behandlung in 2-wöchentlichen Zyklen mit einer Gabe aller 3 Kombinationspartner an Tag 1 jedes Zyklus aus. Im Hinblick auf die Anwendung von 5-FU und Folinsäure stimmt der vom pU angenommene Behandlungsmodus nicht mit dem aus der Studie Al-Batran et al. (2008) [59] überein. Dort wurden 5-FU und Folinsäure in Zyklen mit einer wöchentlichen Gabe über 6 Wochen gefolgt von einer 2-wöchigen Pause verabreicht [59]. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der vom pU angenommene Behandlungsmodus mit dem aus der Leitlinie des NCCN [12] übereinstimmt, in der sowohl auf die Studie Al-Batran et al. (2008) [59] als auch auf eine Publikation von Bouché et al. (2004) [60] verwiesen wird.

Die Angaben des pU zur Kombination von Docetaxel mit Cisplatin und 5-FU entsprechen der Fachinformation von Docetaxel [61], der zufolge die Behandlung in 3-wöchentlichen Zyklen mit Gabe von Docetaxel und Cisplatin an Tag 1 jedes Zyklus und mit Gabe von 5-FU an 5 Tagen je Zyklus stattfindet.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Cisplatin, 5-FU, Folinsäure und Docetaxel richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [8,10,57,59,61]. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [62].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab in der Kombination mit Cisplatin und 5-FU entsprechen der Fachinformation von Pembrolizumab [8].

Der pU geht bei der Kombination von Cisplatin mit 5-FU von einer Dosierung von $80 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ für Cisplatin und von $800 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ für 5-FU pro Behandlungstag aus. Dies entspricht den Dosierungen der Studie aus der Publikation von Kang et al. (2009) [57], siehe Abschnitt 3.2.1. In der Fachinformation von 5-FU ist eine Dosierung von $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ für 5-FU in der Kombination mit Cisplatin angegeben [10]. Dies führt aufgrund der Berechnungen inklusive Verwurf zu demselben Verbrauch wie bei der vom pU zugrunde gelegten geringeren Dosierung.

Im Hinblick auf die Kombination von Cisplatin mit 5-FU und Folinsäure entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch dem des Behandlungsschemas in der NCCN-Leitlinie [12].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU entsprechen der Fachinformation von Docetaxel [61].

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU in allen hier bewerteten Regimen den Verbrauch von Cisplatin über Präparate abbildet, die keine explizite Zulassung für die Behandlung von Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs aufweisen [63,64]. Bei einer Abbildung des Verbrauchs von Cisplatin über das Präparat mit expliziter Zulassung für die Kombinationschemotherapie bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen [58] würde eine höhere Anzahl an benötigten Durchstechflaschen resultieren, weil das Präparat nur in einer maximalen Wirkstärke von 50 mg und nicht in einer Wirkstärke von 100 mg zur Verfügung steht.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab, Cisplatin, 5-FU, Folinsäure und Docetaxel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben wurde, setzt der pU für sämtliche Kombinationen Cisplatin-Präparate an, die keine explizite Zulassung für die Behandlung von Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs aufweisen [63,64]. Die Kalkulation auf Grundlage des explizit zugelassenen Präparates [58] geht mit etwas höheren Kosten einher als die Berechnung auf Grundlage der vom pU angesetzten Präparate.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt insbesondere Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (Ziffer 02101) und, da alle Kombinationstherapien Cisplatin einschließen, Kosten für die Hydratation und forcierte Diurese, die aufgrund der Anwendung von Cisplatin erforderlich sind [58]. Der pU scheint sich an den Fachinformationen nicht explizit zugelassener Cisplatin-Präparate (siehe Abschnitt 3.2.2 und Abschnitt 3.2.3) zu orientieren [63,64]. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Fachinformation des explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates abweichende Vorgaben zur forcierten Diurese macht [58].

Für sämtliche Kombinationstherapien könnten gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige Leistungen angesetzt werden. Exemplarisch kann auf Laborleistungen auf Grundlage der Fachinformationen von Cisplatin und 5-FU hingewiesen werden [10,58].

Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für alle bis auf 1 der hier bewerteten Kombinationstherapien für die von ihm angenommenen Anzahlen der Behandlungstage plausibel. Die Kosten für die Kombination von Docetaxel mit Cisplatin und 5-FU sind nicht gänzlich nachvollziehbar und unterschätzt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 111 538,35 € bis 112 156,05 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten inklusive der Kosten für die unterschiedlichen Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Fragestellungen findet sich in Tabelle 36 in Abschnitt 4.4.

Im Hinblick auf die berechneten Arzneimittelkosten der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden Bewertungen:

- Die vom pU für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU berechneten Arzneimittelkosten liegen für das 1. Behandlungsjahr in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn der pU ein nicht explizit zugelassenes Cisplatin-Präparat [64] ansetzt.
- Die Arzneimittelkosten, die der pU für Cisplatin in Kombination mit 5-FU berechnet, sind für das von ihm angenommene Dosierungsschema [57] etwas unterschätzt. Dies ist auf die Verwendung eines nicht explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates [64] zurückzuführen. Die Verwendung des explizit zugelassenen Präparates [58] ist mit etwas höheren Kosten verbunden.
- Die vom pU für Cisplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind – bei Berechnung auf Grundlage des Behandlungsschemas aus der NCCN-Leitlinie [12] – etwas unterschätzt. Dies ist ebenfalls auf die Verwendung eines Cisplatin-Präparates ohne explizite Zulassung [63] zurückzuführen.
- Die Arzneimittelkosten für Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU sind ebenfalls etwas unterschätzt. Dies ist erneut durch das Ansetzen eines nicht explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates [64] bedingt.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Es könnten jedoch für sämtliche Kombinationstherapien weitere Leistungen angesetzt werden.

Die vom pU berechneten Kosten gemäß Hilfstaxe sind für alle bis auf 1 der Kombinationstherapien für die angenommene Anzahl der Behandlungstage plausibel. Für Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU sind die Kosten der Hilfstaxe unterschätzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Aspekten, die Auswirkungen auf die Versorgungsanteile von Pembrolizumab haben können. Er geht davon aus, dass aufgrund der Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [8] nur sehr wenige Patientinnen und Patienten keine Therapie erhalten können. Zu den Kontraindikationen gemäß der Fachinformationen etwaiger Kombinationspartner von Pembrolizumab äußert er sich nicht. Den Angaben des pU zufolge liegen derzeit keine geeigneten Daten vor, um eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich vornehmen zu können.

Zusammenfassend beschreibt der pU, dass aus seiner Sicht mangels belastbarer Daten derzeit keine zuverlässige Abschätzung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab erfolgen kann. Es sei jedoch davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität nicht die gesamte Zielpopulation mit Pembrolizumab behandelt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab sind je nach Primärdiagnose unterschiedlich.

Tabelle 34 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 34: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ^c	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ^d
B1	erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e	Zusatznutzen nicht belegt ^{d, f}
B2	erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren ^b , HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^g	Zusatznutzen nicht belegt ^d

Tabelle 34: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>d. In die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 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.</p> <p>e. In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Chemotherapien genannt: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-Fluorouracil + Cisplatin, 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX], Capecitabin + Oxaliplatin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF], 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT-Regime]. Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Docetaxel sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden die hier genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.</p> <p>f. Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die nach ärztlicher Maßgabe Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor.</p> <p>g. In Leitlinien wird die Kombinationstherapie aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin) empfohlen, diese ist jedoch nicht (explizit) für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der HER2-zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes wird Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-Fluorouracil als ein geeigneter Komparator erachtet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.</p>	5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 35: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab ^b	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), davon:	535–805	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten Zielpopulation stellen eine Unterschätzung dar. Dies ist insbesondere auf <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem Karzinom (siehe Schritte 2a und 2b), ▪ die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden sowie ▪ eine zu gering angesetzte Inzidenz für Ösophaguskarzinome (siehe Schritt 1a) zurückzuführen.
	d Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Erstlinientherapie (Fragestellung A)	169–278	
	Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs; Erstlinientherapie (Fragestellung B1)	345–475	
	Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus; Erstlinientherapie (Fragestellung B2)	21–52	

a. Angabe des pU

b. Pembrolizumab wird zur Erstlinienbehandlung in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie angewendet [8].

CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PD-L1: Programmed-Cell-Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 36: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab ^b + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	101 647,37	1740,28	8150,70–8768,40	111 538,35–112 156,05	Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten liegen für das 1. Behandlungsjahr in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Es könnten jedoch weitere Leistungen angesetzt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die angenommene Anzahl der Behandlungstage plausibel.
Pembrolizumab ^b + Cisplatin + Capecitabin		102 571,91	338,05	1103,70–1721,40	104 013,66–104 631,36	Die Bewertung der Angaben entfällt.
zweckmäßige Vergleichstherapie, Fragestellung A: Cisplatin in Kombination mit 5-FU						
Cisplatin +5-FU	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10); Erstlinientherapie	3425,02	1897,38	8456,40	13 778,80	Die Arzneimittelkosten sind für das vom pU angenommene Dosierungsschema [57] aufgrund der Verwendung eines nicht explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates [64] etwas unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Es könnten jedoch weitere Leistungen angesetzt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die angenommene Anzahl der Behandlungstage plausibel.

Tabelle 36: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie, Fragestellung B1: Therapie nach ärztlicher Maßgabe						
Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie	3425,02	1897,38	8456,40	13 778,80	Die Arzneimittelkosten sind für das vom pU angenommene Dosierungsschema [57] aufgrund der Verwendung eines nicht explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates [64] etwas unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Es könnten jedoch weitere Leistungen angesetzt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die angenommene Anzahl der Behandlungstage plausibel.
Cisplatin + infusionales 5-FU + Folinsäure		6233,52	929,29	5246,10	12 408,91	Die ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind – bei Berechnung auf Grundlage des Behandlungsschemas aus der NCCN-Leitlinie [12] – aufgrund der Verwendung eines Cisplatin-Präparates ohne explizite Zulassung [63] etwas unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Es könnten jedoch weitere Leistungen angesetzt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die angenommene Anzahl der Behandlungstage plausibel.
Cisplatin + infusionales 5-FU + Docetaxel		22 491,41	1897,38	8775,86	33 164,66	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der Verwendung eines nicht explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates [64] etwas unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Es könnten jedoch weitere Leistungen angesetzt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt.

Tabelle 36: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
S-1 + Cisplatin	siehe oben	7676,53	213,39	486,00	8376,16	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Capecitabin + Cisplatin		4349,55	619,53	1409,40	6378,48	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Capecitabin + Oxaliplatin		15 179,31	319,46	1409,40	16 908,18	Die Bewertung der Angaben entfällt.
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO)		19 949,85	479,20	5246,10	25 675,14	Die Bewertung der Angaben entfällt.
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)		23 864,64	958,39	7360,20	32 183,23	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Infusionales 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel		11 866,66	146,88	2256,00	14 269,54	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-FU		4215,26	3222,44	14 904,00	22 341,70	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU		9421,18	3084,48	14 904,00	27 409,66	Die Bewertung der Angaben entfällt.

Tabelle 36: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	siehe oben	4008,09	284,84	1296,00	5588,93	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin		9214,01	146,88	1296,00	10 656,89	Die Bewertung der Angaben entfällt.
zweckmäßige Vergleichstherapie, Fragestellung B2: HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe						
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie	45 963,85	921,97	4151,40	51 037,22	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin		46 282,65	481,33	1721,40	48 485,39	Die Bewertung der Angaben entfällt.

a. Angaben des pU

b. Pembrolizumab wird zur Erstlinienbehandlung in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie angewendet [8].

CPS: Combined Positive Score; 5-FU: 5-Fluorouracil; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; FLO: Schema für Folinsäure in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin; FOLFOX: modifiziertes Schema für Folinsäure in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin; PD-L1: Programmed-Cell-Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Im vorliegenden Anwendungsbereich sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten, PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet. Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln, sofern Sie klinisch profitieren.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen

aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z.B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden sowie deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma; study KEYNOTE-590; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
4. Merck Sharp & Dohme. First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590) [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03189719>.
5. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590) [online]. [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000958-19/DE>.
6. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021; 398(10302): 759-771. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4).
7. Kato K, Shah MA, Enzinger P et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. Future Oncol 2019; 15(10): 1057-1066. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2018-0609>.
8. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. TEVA. Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2017 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Hikma Farmacêutica SA. Fachinformation RIBOFLUOR® (5-Fluorouracil) 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar. 2017.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 3.0 [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OL1_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2021-11.pdf.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 4.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: <https://www.nccn.org/>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
15. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal Data Analysis of Continuous and Discrete Responses for Pre-Post Designs. *Sankhya Ser B* 2000; 62(1): 134-148.
16. Merck. A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5- Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma; study KEYNOTE-062; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
17. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062) [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02494583>.
18. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000972-88/DE>.
19. 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* 2020; 6(10): 1571-1580. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>.
20. Van Cutsem E, Valderrama A, Bang YJ et al. Quality of life with first-line pembrolizumab for PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the randomised phase III KEYNOTE-062 study. *ESMO Open* 2021; 6(4): 100189. <https://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100189>.

21. medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion 2.0 [online]. 2019 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
23. Langer R, Von Rahden BH, Nahrig J et al. Prognostic significance of expression patterns of c-erbB-2, p53, p16INK4A, p27KIP1, cyclin D1 and epidermal growth factor receptor in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study. *J Clin Pathol* 2006; 59(6): 631-634. <https://dx.doi.org/10.1136/jcp.2005.034298>.
24. Plum PS, Gebauer F, Krämer M et al. HER2/neu (ERBB2) expression and gene amplification correlates with better survival in esophageal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 38. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-5242-4>.
25. Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis M et al. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. *Mod Pathol* 2007; 20(1): 120-129. <https://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800712>.
26. Salem ME, Puccini A, Xiu J et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *Oncologist* 2018; 23(11): 1319-1327. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0143>.
27. Yoon HH, Shi Q, Sukov WR et al. Adverse prognostic impact of intratumor heterogeneous HER2 gene amplification in patients with esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(32): 3932-3938. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.43.1890>.
28. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer* 2020; 23(4): 579-590. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-020-01039-7>.
29. Langer R, Rauser S, Feith M et al. Assessment of ErbB2 (Her2) in oesophageal adenocarcinomas: summary of a revised immunohistochemical evaluation system, bright field double in situ hybridisation and fluorescence in situ hybridisation. *Mod Pathol* 2011; 24(7): 908-916. <https://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2011.52>.
30. Koopman T, Smits MM, Louwen M et al. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(8): 1343-1351. <https://dx.doi.org/10.1007/s00432-014-1900-3>.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/ärzneimittel/ärzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
33. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
34. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2021 [Zugriff: 23.06.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
35. Statistisches Bundesamt. 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2021 [Zugriff: 21.12.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1640096258152#abreadcrumb>.
36. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebsarten: Magenkrebs [online]. 2021 [Zugriff: 28.06.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.htm1.
37. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2020 [Zugriff: 26.07.2021]. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012.3/krebs_in_deutschland_2019_2.pdf.
38. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014 [online]. 2020 [Zugriff: 26.03.2021]. URL: https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht_2018.pdf.
39. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen - Jahresbericht 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 28.09.2021]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/JB2020/JB2020%20EKN%20KKN%20KLast%20Ge samt.pdf>.
40. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 26.03.2021]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.

41. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Kurzbericht – Bösartige Neubildungen Speiseröhre [online]. 2018 [Zugriff: 20.03.2021]. URL: https://krebsregister.saarland.de/wp-content/uploads/daten_auswertungen_veroeffentlichungen/ergebnisse_auswertungen/Speiser%C3%B6hre-ICD-10-C15-ICD-9-150.pdf.
42. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein [online]. 2021 [Zugriff: 26.03.2021]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2015-bis-2017-dreijahresbericht>.
43. Landeskrebsregister N. R. W. Online-Jahresbericht: Speiseröhre (ICD-10 C15) - Histologische Häufigkeitsverteilung [online]. 2021 [Zugriff: 28.09.2021]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/>.
44. Kraywinkel K, Buttmann-Schweiger N. Epidemiologie bösartiger Tumoren der Speiseröhre in Deutschland unter Berücksichtigung der histologischen Typen. Der Onkologe 2020; 26(4): 311-316. <https://dx.doi.org/10.1007/s00761-020-00735-4>.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten. Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom) [online]. 2021 [Zugriff: 28.06.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html.
46. Landeskrebsregister N. R. W. Online-Jahresbericht: Magen (ICD-10 C16) - Histologische Häufigkeitsverteilung [online]. 2021 [Zugriff: 28.09.2021]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/>.
47. Bang Y, Chung H, Xu J et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. J Clin Oncol 2009; 27(15_suppl): 4556-4556. https://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4556.
48. Potthoff K. PD-L1-Expression bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (SAPHIR-Register). 2021.
49. iOMEDICO. Registry Platform Gastric/Esophageal Cancer (SAPHIR) [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04290806>.
50. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
51. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2021 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft_Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit.html.

52. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
53. Yoon HH, Shi Q, Sukov WR et al. Association of HER2/ErbB2 expression and gene amplification with pathologic features and prognosis in esophageal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18(2): 546-554. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-11-2272>.
54. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019; 22(4): 828-837. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-018-00909-5>.
55. Pfizer. Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/ Infusion [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
56. T. A. D. Pharma. Fachinformation Ecansya 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten. Stand: April. 2021.
57. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20(4): 666-673. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn717>.
58. Hikma Farmacêutica. Fachinformation CISPLATIN-LÖSUNG RIBOSEPHARM (Cisplatin) 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2018.
59. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1435-1442. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>.
60. Bouché O, Raoul JL, Bonnetaud F et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004; 22(21): 4319-4328. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2004.01.140>.
61. AxioNovo. Fachinformation Docetaxel axios 20mg/ml Injektionslösung. Stand: September. 2020.
62. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?blob=publicationFile&v=4>.

63. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2021.

64. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2020.

Anhang A Suchstrategien

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(esophagus OR esophageal OR gastroesophageal) AND AREA[InterventionSearch] (Pembrolizumab OR SCH-900475 OR MK-3475)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(esophag* OR gastroesophag*) AND (pembrolizumab* OR SCH-900475 OR SCH900475 OR MK-3475 OR MK3475)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(esophagus OR esophageal OR gastroesophageal) AND (pembrolizumab OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475 OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)

Anhang B Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS
(Fragestellung A: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom
des Ösophagus und CPS ≥ 10)

Tabelle 37: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU		Placebo + Cisplatin + 5-FU		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU				
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]					
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)						
KEYNOTE 590									
Morbidity									
EQ-5D VAS ^b									
Verschlechterung um 7 Punkte	139	2,7 [2,0; 3,5] 96 (69,1)	134	2,8 [2,1; 3,5] 88 (65,7)	1,08 [0,80; 1,44]; 0,626				
Verschlechterung um 10 Punkte	139	2,8 [2,1; 3,9] 93 (66,9)	134	2,9 [2,2; 3,6] 85 (63,4)	1,03 [0,76; 1,38]; 0,857				

a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-PS (0 vs. 1) mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test
b. Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Abnahme des Scores um 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

C.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Fragestellung A: Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 143	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 140
KEYNOTE 590		
Gesamtrate UEs	143 (100,0)	140 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	101 (70,6)	94 (67,1)
Anaemie	82 (57,3)	84 (60,0)
Leukopenie	11 (7,7)	11 (7,9)
Neutropenie	35 (24,5)	27 (19,3)
Herzerkrankungen	14 (9,8)	8 (5,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (11,9)	12 (8,6)
Tinnitus	13 (9,1)	9 (6,4)
Endokrine Erkrankungen	25 (17,5)	13 (9,3)
Hypothyreose	18 (12,6)	11 (7,9)
Augenerkrankungen	13 (9,1)	7 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	129 (90,2)	127 (90,7)
Verstopfung	56 (39,2)	52 (37,1)
Diarrhoe	48 (33,6)	43 (30,7)
Dysphagie	20 (14,0)	16 (11,4)
Ubelkeit	99 (69,2)	90 (64,3)
Stomatitis	48 (33,6)	36 (25,7)
Erbrechen	44 (30,8)	44 (31,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	112 (78,3)	97 (69,3)
Asthenie	17 (11,9)	20 (14,3)
Erschöpfung	53 (37,1)	49 (35,0)
Extravasat an der Infusionsstelle	10 (7,0)	6 (4,3)
Unwohlsein	27 (18,9)	17 (12,1)
Schleimhautentzündung	16 (11,2)	17 (12,1)
Oedem	13 (9,1)	9 (6,4)
Oedem peripher	4 (2,8)	12 (8,6)
Fieber	17 (11,9)	21 (15,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61 (42,7)	53 (37,9)
Pneumonie	22 (15,4)	18 (12,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (14,0)	9 (6,4)

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 143	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 140
Untersuchungen	110 (76,9)	103 (73,6)
Alaninaminotransferase erhöht	12 (8,4)	11 (7,9)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (7,7)	9 (6,4)
Kreatinin im Blut erhöht	38 (26,6)	33 (23,6)
Lymphozytenzahl erniedrigt	9 (6,3)	13 (9,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	61 (42,7)	52 (37,1)
Thrombozytenzahl vermindert	31 (21,7)	26 (18,6)
Gewicht erniedrigt	31 (21,7)	38 (27,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	44 (30,8)	32 (22,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	103 (72,0)	100 (71,4)
Appetit vermindert	71 (49,7)	62 (44,3)
Dehydratation	7 (4,9)	10 (7,1)
Hyperkaliaemie	7 (4,9)	15 (10,7)
Hypalbuminaemie	16 (11,2)	25 (17,9)
Hypokalzaemie	13 (9,1)	5 (3,6)
Hypokaliaemie	27 (18,9)	23 (16,4)
Hypomagnesiaemie	12 (8,4)	6 (4,3)
Hyponatriaemie	37 (25,9)	33 (23,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (18,9)	44 (31,4)
Rueckenschmerzen	5 (3,5)	16 (11,4)
Erkrankungen des Nervensystems	66 (46,2)	55 (39,3)
Schwindelgefühl	13 (9,1)	10 (7,1)
Dysgeusie	14 (9,8)	14 (10,0)
Kopfschmerzen	11 (7,7)	13 (9,3)
Periphere sensorische Neuropathie	19 (13,3)	11 (7,9)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (17,5)	26 (18,6)
Schlaflosigkeit	19 (13,3)	23 (16,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (14,7)	28 (20,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71 (49,7)	80 (57,1)
Husten	25 (17,5)	20 (14,3)
Schluckauf	27 (18,9)	24 (17,1)
Schmerzen im Oropharynx	11 (7,7)	2 (1,4)
Aspirationspneumonie	10 (7,0)	10 (7,1)
Husten mit Auswurf	12 (8,4)	13 (9,3)

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC^b PT^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU	Placebo + Cisplatin + 5-FU
	N = 143	N = 140
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	63 (44,1)	42 (30,0)
Alopezie	27 (18,9)	16 (11,4)
Juckreiz	16 (11,2)	6 (4,3)
Ausschlag	12 (8,4)	9 (6,4)
Gefäßerkrankungen	34 (23,8)	32 (22,9)
Hypertonie	10 (7,0)	10 (7,1)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 39: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 143	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 140
KEYNOTE 590		
Gesamtrate SUEs	78 (54,5)	79 (56,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (4,2)	11 (7,9)
Febrile Neutropenie	3 (2,1)	7 (5,0)
Herzerkrankungen	5 (3,5)	7 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (18,9)	22 (15,7)
Dysphagie	9 (6,3)	2 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,4)	15 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (14,0)	19 (13,6)
Pneumonie	13 (9,1)	14 (10,0)
Untersuchungen	9 (6,3)	9 (6,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (9,1)	13 (9,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (11,2)	10 (7,1)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 40: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 143	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 140
SOC ^b PT ^b		
KEYNOTE 590		
Gesamtrate schwere UEs	126 (88,1)	119 (85,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	49 (34,3)	58 (41,4)
Anaemie	29 (20,3)	33 (23,6)
Febrile Neutropenie	4 (2,8)	8 (5,7)
Neutropenie	22 (15,4)	21 (15,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (31,5)	41 (29,3)
Dysphagie	13 (9,1)	6 (4,3)
Uebelkeit	10 (7,0)	11 (7,9)
Stomatitis	10 (7,0)	4 (2,9)
Erbrechen	14 (9,8)	7 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (14,7)	28 (20,0)
Erschöpfung	12 (8,4)	10 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (15,4)	26 (18,6)
Pneumonie	11 (7,7)	15 (10,7)
Untersuchungen	49 (34,3)	49 (35,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	34 (23,8)	31 (22,1)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (2,1)	11 (7,9)
Gewicht erniedrigt	1 (0,7)	9 (6,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	14 (9,8)	10 (7,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (30,8)	36 (25,7)
Appetit vermindert	8 (5,6)	8 (5,7)
Hypokaliaemie	10 (7,0)	12 (8,6)
Hyponatriaemie	26 (18,2)	16 (11,4)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (6,3)	8 (5,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (2,1)	7 (5,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (11,9)	15 (10,7)
Aspirationspneumonie	8 (5,6)	4 (2,9)
Gefäßerkrankungen	8 (5,6)	10 (7,1)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 41: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom und CPS ≥ 10

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 143	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 140
KEYNOTE 590		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	12 (8,4)	2 (1,4)
Adrenal Insufficiency	1 (0,7)	0 (0,0)
Adrenal insufficiency	1 (0,7)	0 (0,0)
Colitis	2 (1,4)	1 (0,7)
Autoimmune colitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Enterocolitis	1 (0,7)	1 (0,7)
Hepatitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Autoimmune hepatitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Hyperthyroidism	1 (0,7)	0 (0,0)
Hyperthyroidism	1 (0,7)	0 (0,0)
Infusion Reactions	1 (0,7)	0 (0,0)
Infusion related reaction	1 (0,7)	0 (0,0)
Pneumonitis	5 (3,5)	1 (0,7)
Interstitial lung disease	1 (0,7)	1 (0,7)
Pneumonitis	4 (2,8)	0 (0,0)
Severe Skin Reactions	2 (1,4)	0 (0,0)
Rash maculo-papular	2 (1,4)	0 (0,0)

a. feste Kombination mehrerer MedDRA-PTs, die nicht von MedDRA vorgegeben ist
b. MedDRA-Version 23.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 42: Immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom und CPS ≥ 10

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 143	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 140
KEYNOTE 590		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	12 (8,4)	3 (2,1)
Adrenal Insufficiency	2 (1,4)	0 (0,0)
Adrenal insufficiency	2 (1,4)	0 (0,0)
Colitis	1 (0,7)	2 (1,4)
Autoimmune colitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Colitis	0 (0,0)	1 (0,7)
Enterocolitis	0 (0,0)	1 (0,7)
Hepatitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Autoimmune hepatitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Infusion Reactions	1 (0,7)	0 (0,0)
Infusion related reaction	1 (0,7)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,7)	0 (0,0)
Myopathy	1 (0,7)	0 (0,0)
Pneumonitis	3 (2,1)	1 (0,7)
Interstitial lung disease	1 (0,7)	1 (0,7)
Pneumonitis	2 (1,4)	0 (0,0)
Severe Skin Reactions	4 (2,8)	0 (0,0)
Pruritus	1 (0,7)	0 (0,0)
Rash maculo-papular	4 (2,8)	0 (0,0)
Type 1 Diabetes Mellitus	1 (0,7)	0 (0,0)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0,7)	0 (0,0)

a. feste Kombination mehrerer MedDRA-PTs, die nicht von MedDRA vorgegeben ist
b. MedDRA-Version 23.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

C.2 Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Fragestellung B1: Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062

Tabelle 43: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 42	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 53
	KEYNOTE 590	
Gesamtrate UEs	42 (100,0)	52 (98,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (61,9)	36 (67,9)
Anaemie	15 (35,7)	27 (50,9)
Neutropenie	13 (31,0)	17 (32,1)
Thrombozytopenie	4 (9,5)	6 (11,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (26,2)	13 (24,5)
Tinnitus	8 (19,0)	8 (15,1)
Endokrine Erkrankungen	8 (19,0)	2 (3,8)
Hyperthyreose	6 (14,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (92,9)	48 (90,6)
Verstopfung	18 (42,9)	26 (49,1)
Diarrhoe	15 (35,7)	19 (35,8)
Mundtrockenheit	5 (11,9)	2 (3,8)
Dysphagie	7 (16,7)	10 (18,9)
Ubelkeit	28 (66,7)	35 (66,0)
Stomatitis	7 (16,7)	17 (32,1)
Erbrechen	16 (38,1)	17 (32,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (85,7)	39 (73,6)
Asthenie	14 (33,3)	7 (13,2)
Brustkorbschmerz	5 (11,9)	6 (11,3)
Erschöpfung	22 (52,4)	21 (39,6)
Schleimhautentzündung	13 (31,0)	18 (34,0)
Fieber	10 (23,8)	5 (9,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (42,9)	24 (45,3)
Harnwegsinfektion	0 (0)	6 (11,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (9,5)	8 (15,1)

Tabelle 43: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC^b PT^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 42	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 53
Untersuchungen	26 (61,9)	33 (62,3)
Kreatinin im Blut erhöht	7 (16,7)	9 (17,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (26,2)	12 (22,6)
Thrombozytenzahl vermindert	5 (11,9)	6 (11,3)
Gewicht erniedrigt	12 (28,6)	13 (24,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	5 (11,9)	6 (11,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (61,9)	34 (64,2)
Appetit vermindert	19 (45,2)	17 (32,1)
Dehydratation	9 (21,4)	7 (13,2)
Hypalbuminaemie	3 (7,1)	6 (11,3)
Hypokaliaemie	6 (14,3)	13 (24,5)
Hypomagnesiaemie	6 (14,3)	7 (13,2)
Hyponatriaemie	4 (9,5)	8 (15,1)
Hypophosphataemie	3 (7,1)	7 (13,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (31,0)	14 (26,4)
Arthralgie	5 (11,9)	2 (3,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	5 (11,9)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (42,9)	32 (60,4)
Schwindelgefühl	4 (9,5)	6 (11,3)
Dysgeusie	6 (14,3)	7 (13,2)
Kopfschmerzen	2 (4,8)	7 (13,2)
Periphere Neuropathie	10 (23,8)	13 (24,5)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (2,4)	6 (11,3)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (23,8)	8 (15,1)
Schlaflosigkeit	5 (11,9)	4 (7,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (14,3)	10 (18,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (54,8)	26 (49,1)
Husten	6 (14,3)	5 (9,4)
Atemnot	6 (14,3)	5 (9,4)
Epistaxis	6 (14,3)	2 (3,8)
Schluckauf	5 (11,9)	7 (13,2)
Lungenembolie	6 (14,3)	5 (9,4)

Tabelle 43: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC^b PT^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 42	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 53
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (35,7)	27 (50,9)
Alopezie	3 (7,1)	6 (11,3)
Ausschlag	6 (14,3)	4 (7,5)
Gefäßerkrankungen	12 (28,6)	18 (34,0)
Hypertonie	2 (4,8)	7 (13,2)

a. Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 44: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin N = 30	Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin N = 20
	KEYNOTE 062	
Gesamt	30 (100,0)	19 (95,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (63,3)	14 (70,0)
Anaemie	11 (36,7)	8 (40,0)
Leukopenie	4 (13,3)	0 (0)
Neutropenie	14 (46,7)	9 (45,0)
Thrombozytopenie	2 (6,7)	2 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (26,7)	6 (30,0)
Hypakusis	3 (10,0)	0 (0)
Ototoxizität	1 (3,3)	3 (15,0)
Tinnitus	5 (16,7)	3 (15,0)
Endokrine Erkrankungen	5 (16,7)	0 (0)
Hypothyreose	4 (13,3)	0 (0)
Augenerkrankungen	5 (16,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (93,3)	16 (80,0)
Abdominalschmerz	9 (30,0)	3 (15,0)
Schmerzen Oberbauch	3 (10,0)	4 (20,0)
Verstopfung	11 (36,7)	9 (45,0)
Diarrhoe	14 (46,7)	6 (30,0)
Mundtrockenheit	4 (13,3)	1 (5,0)
Dysphagie	7 (23,3)	4 (20,0)
Ubelkeit	22 (73,3)	9 (45,0)
Stomatitis	5 (16,7)	2 (10,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0)	2 (10,0)
Erbrechen	14 (46,7)	4 (20,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (76,7)	12 (60,0)
Asthenie	5 (16,7)	1 (5,0)
Brustkorbschmerz	4 (13,3)	0 (0)
Erschöpfung	16 (53,3)	7 (35,0)
Schleimhautentzündung	9 (30,0)	3 (15,0)
Oedem	0 (0)	2 (10,0)
Oedem peripher	2 (6,7)	2 (10,0)
Fieber	8 (26,7)	1 (5,0)

Tabelle 44: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin N = 30	Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin N = 20
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (43,3)	3 (15,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (10,0)	2 (10,0)
Untersuchungen	18 (60,0)	7 (35,0)
Kreatinin im Blut erhöht	7 (23,3)	1 (5,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (23,3)	2 (10,0)
Gewicht erniedrigt	11 (36,7)	3 (15,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (10,0)	1 (5,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (76,7)	12 (60,0)
Appetit vermindert	14 (46,7)	6 (30,0)
Dehydratation	6 (20,0)	3 (15,0)
Hypokalzaemie	1 (3,3)	2 (10,0)
Hypokaliaemie	6 (20,0)	2 (10,0)
Hypomagnesiaemie	6 (20,0)	2 (10,0)
Hyponatriaemie	5 (16,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (36,7)	4 (20,0)
Schmerz in einer Extremität	4 (13,3)	1 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (70,0)	7 (35,0)
Schwindelgefühl	5 (16,7)	1 (5,0)
Dysgeusie	4 (13,3)	1 (5,0)
Kopfschmerzen	7 (23,3)	2 (10,0)
Periphere Neuropathie	5 (16,7)	1 (5,0)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (16,7)	0 (0)
Synkope	2 (6,7)	2 (10,0)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (20,0)	4 (20,0)
Depression	2 (6,7)	2 (10,0)
Schlaflosigkeit	3 (10,0)	1 (5,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (20,0)	3 (15,0)
Akute Nierenschädigung	1 (3,3)	2 (10,0)

Tabelle 44: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin N = 30	Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin N = 20
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (56,7)	7 (35,0)
Husten	4 (13,3)	2 (10,0)
Atemnot	7 (23,3)	3 (15,0)
Schluckauf	4 (13,3)	0 (0)
Schmerzen im Oropharynx	2 (6,7)	2 (10,0)
Lungenembolie	2 (6,7)	2 (10,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	20 (66,7)	6 (30,0)
Alopezie	3 (10,0)	0 (0)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	7 (23,3)	2 (10,0)
Juckreiz	6 (20,0)	0 (0)
Ausschlag	11 (36,7)	2 (10,0)
Gefäßerkrankungen	8 (26,7)	5 (25,0)
Embolie	2 (6,7)	2 (10,0)
Hypertonie	3 (10,0)	0 (0)

a. Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 21.2; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 45: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 42	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 53
	KEYNOTE 590	
Gesamtrate SUEs	28 (66,7)	30 (56,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (7,1)	4 (7,5)
Herzerkrankungen	3 (7,1)	1 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (21,4)	10 (18,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (7,1)	2 (3,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (21,4)	5 (9,4)
Pneumonie	3 (7,1)	2 (3,8)
Untersuchungen	3 (7,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (7,1)	5 (9,4)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	3 (5,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (14,3)	4 (7,5)
Lungenembolie	3 (7,1)	4 (7,5)
Gefäßerkrankungen	2 (4,8)	4 (7,5)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 46: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin N = 30	Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin N = 20
	KEYNOTE 062	
Gesamtrate SUEs	19 (63,3)	9 (45,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (10,0)	3 (15,0)
Anaemie	1 (3,3)	2 (10,0)
Febrile Neutropenie	1 (3,3)	1 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (23,3)	5 (25,0)
Dysphagie	0 (0)	2 (10,0)
Uebelkeit	2 (6,7)	2 (10,0)
Pankreatitis	0 (0)	1 (5,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0)	1 (5,0)
Erbrechen	2 (6,7)	2 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (16,7)	0 (0)
Fieber	2 (6,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (6,7)	1 (5,0)
Sepsis	1 (3,3)	1 (5,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (10,0)	1 (5,0)
Dehydratation	3 (10,0)	1 (5,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (5,0)
Tumorschmerzen	0 (0)	1 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,7)	0 (0)
Synkope	2 (6,7)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (6,7)	1 (5,0)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (5,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (6,7)	1 (5,0)
Lungenembolie	2 (6,7)	1 (5,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (5,0)
Orthostasesyndrom	0 (0)	1 (5,0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 21.2; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 47: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 42	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 53
	KEYNOTE 590	
Gesamtrate schwere UEs	37 (88,1)	44 (83,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (28,6)	19 (35,8)
Anaemie	6 (14,3)	9 (17,0)
Neutropenie	6 (14,3)	10 (18,9)
Herzerkrankungen	3 (7,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (21,4)	18 (34,0)
Diarrhoe	1 (2,4)	3 (5,7)
Stomatitis	1 (2,4)	5 (9,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (26,2)	6 (11,3)
Asthenie	5 (11,9)	0 (0)
Erschöpfung	5 (11,9)	3 (5,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (7,1)	1 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (19,0)	6 (11,3)
Untersuchungen	14 (33,3)	13 (24,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (23,8)	9 (17,0)
Gewicht erniedrigt	3 (7,1)	3 (5,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (4,8)	3 (5,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (16,7)	17 (32,1)
Dehydratation	3 (7,1)	4 (7,5)
Hypokaliaemie	4 (9,5)	6 (11,3)
Hyponatriaemie	2 (4,8)	4 (7,5)
Hypophosphataemie	0 (0)	5 (9,4)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,4)	3 (5,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (14,3)	6 (11,3)
Lungenembolie	4 (9,5)	5 (9,4)
Gefäßerkrankungen	5 (11,9)	9 (17,0)
Hypertonie	2 (4,8)	3 (5,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 48: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin,
 Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie
 KEYNOTE 062 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin N = 30	Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin N = 20
	KEYNOTE 062	
Gesamtrate schwere UEs	26 (86,7)	15 (75,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (53,3)	9 (45,0)
Anaemie	7 (23,3)	3 (15,0)
Febrile Neutropenie	1 (3,3)	1 (5,0)
Neutropenie	11 (36,7)	5 (25,0)
Thrombozytopenie	1 (3,3)	1 (5,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	2 (10,0)
Ototoxizität	0 (0)	2 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (33,3)	7 (35,0)
Abdominalschmerz	2 (6,7)	0 (0)
Aszites	2 (6,7)	1 (5,0)
Diarrhoe	3 (10,0)	0 (0)
Dysphagie	1 (3,3)	2 (10,0)
Ubelkeit	3 (10,0)	2 (10,0)
Oesophageale Schmerzen	0 (0)	1 (5,0)
Pankreatitis	0 (0)	1 (5,0)
Stomatitis	2 (6,7)	1 (5,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0)	1 (5,0)
Erbrechen	0 (0)	2 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (20,0)	4 (20,0)
Erschöpfung	3 (10,0)	2 (10,0)
Schleimhautentzündung	3 (10,0)	1 (5,0)
Leistung vermindert	0 (0)	1 (5,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (16,7)	1 (5,0)
Sepsis	1 (3,3)	1 (5,0)
Untersuchungen	9 (30,0)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (16,7)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (6,7)	0 (0)

Tabelle 48: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin,
 Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie
 KEYNOTE 062 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin	Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin
	N = 30	N = 20
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (30,0)	4 (20,0)
Appetit vermindert	2 (6,7)	1 (5,0)
Dehydratation	4 (13,3)	2 (10,0)
Hypokaliaemie	1 (3,3)	1 (5,0)
Hypomagnesiaemie	0 (0)	2 (10,0)
Hyponatriaemie	3 (10,0)	0 (0)
Hypophosphataemie	1 (3,3)	1 (5,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (5,0)
Tumorschmerzen	0 (0)	1 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,7)	1 (5,0)
Periphere Neuropathie	0 (0)	1 (5,0)
Synkope	2 (6,7)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (6,7)	1 (5,0)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (5,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (10,0)	3 (15,0)
Atemnot	1 (3,3)	1 (5,0)
Lungenembolie	2 (6,7)	2 (10,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (10,0)	0 (0)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	2 (6,7)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	3 (10,0)	1 (5,0)
Hypertonie	2 (6,7)	0 (0)
Orthostasesyndrom	0 (0)	1 (5,0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 21.2; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
 UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 49: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 42	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 53
KEYNOTE 590		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	3 (7,1)	1 (1,9)
Colitis	0 (0,0)	1 (1,9)
Colitis	0 (0,0)	1 (1,9)
Hypophysitis	1 (2,4)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (2,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (4,8)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (4,8)	0 (0,0)

a. feste Kombination mehrerer MedDRA-PTs, die nicht von MedDRA vorgegeben ist
b. MedDRA-Version 23.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 50: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin N = 30	Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin N = 20
KEYNOTE 062		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	2 (6,7)	1 (5,0)
Colitis	1 (3,3)	0 (0,0)
Colitis	1 (3,3)	0 (0,0)
Nephritis	1 (3,3)	0 (0,0)
Autoimmune nephritis	1 (3,3)	0 (0,0)
Pancreatitis	0 (0,0)	1 (5,0)
Pancreatitis	0 (0,0)	1 (5,0)

a. feste Kombination mehrerer MedDRA-PTs, die nicht von MedDRA vorgegeben ist
b. MedDRA-Version 21.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 51: Immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 42	Placebo + Cisplatin + 5-FU N = 53
KEYNOTE 590		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	3 (7,1)	1 (1,9)
Colitis	0 (0,0)	1 (1,9)
Colitis	0 (0,0)	1 (1,9)
Hepatitis	1 (2,4)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (2,4)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (2,4)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (2,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (4,8)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (4,8)	0 (0,0)
a. feste Kombination mehrerer MedDRA-PTs, die nicht von MedDRA vorgegeben ist b. MedDRA-Version 23.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 52: Immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin N = 30	Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin N = 20
KEYNOTE 062		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (6,7)	1 (5,0)
Nephritis	1 (3,3)	0 (0,0)
Autoimmune nephritis	1 (3,3)	0 (0,0)
Pancreatitis	0 (0,0)	1 (5,0)
Pancreatitis	0 (0,0)	1 (5,0)
Severe Skin Reactions	1 (3,3)	0 (0,0)
Rash	1 (3,3)	0 (0,0)

a. feste Kombination mehrerer MedDRA-PTs, die nicht von MedDRA vorgegeben ist
b. MedDRA-Version 21.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang D Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte

D.1 Fragestellung A: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

D.1.1 Gesamtüberleben

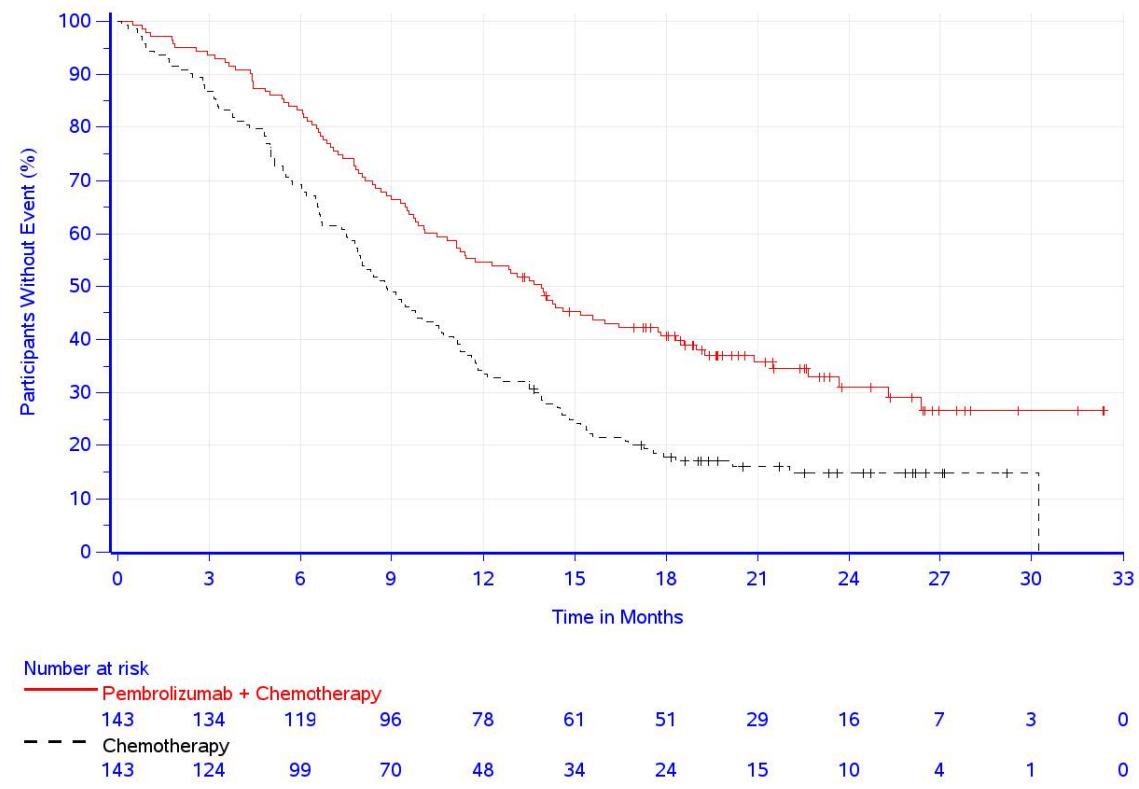


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

D.1.2 Nebenwirkungen

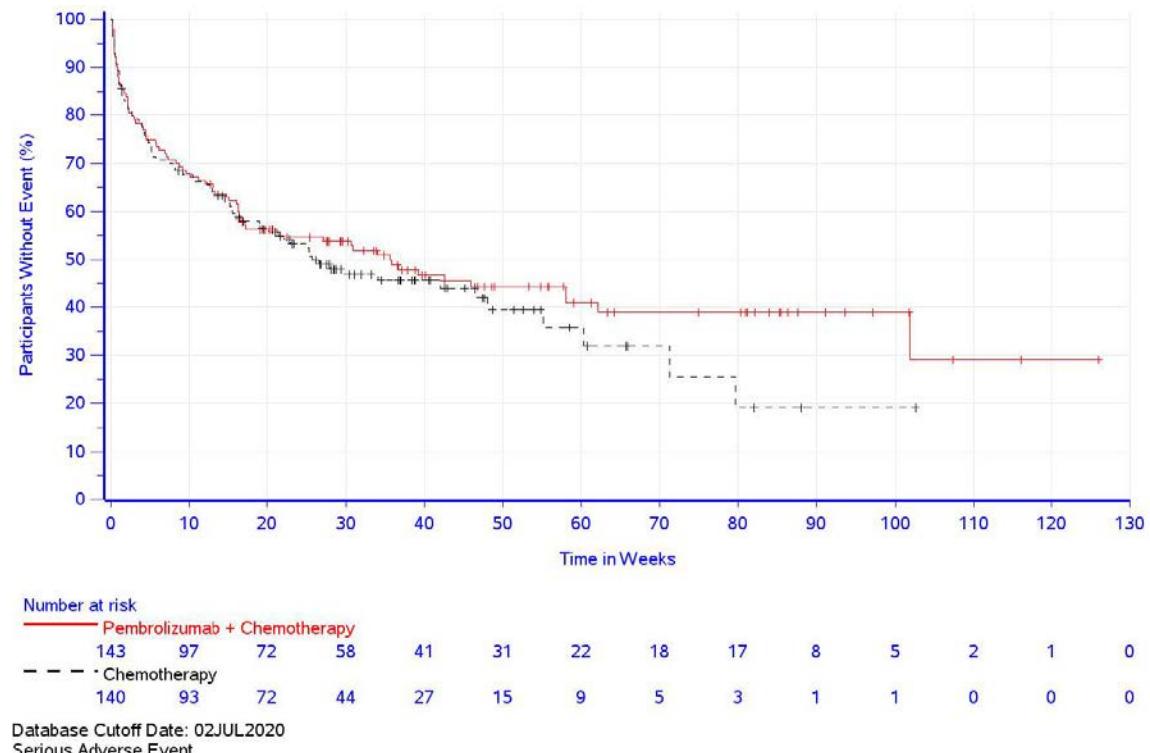


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

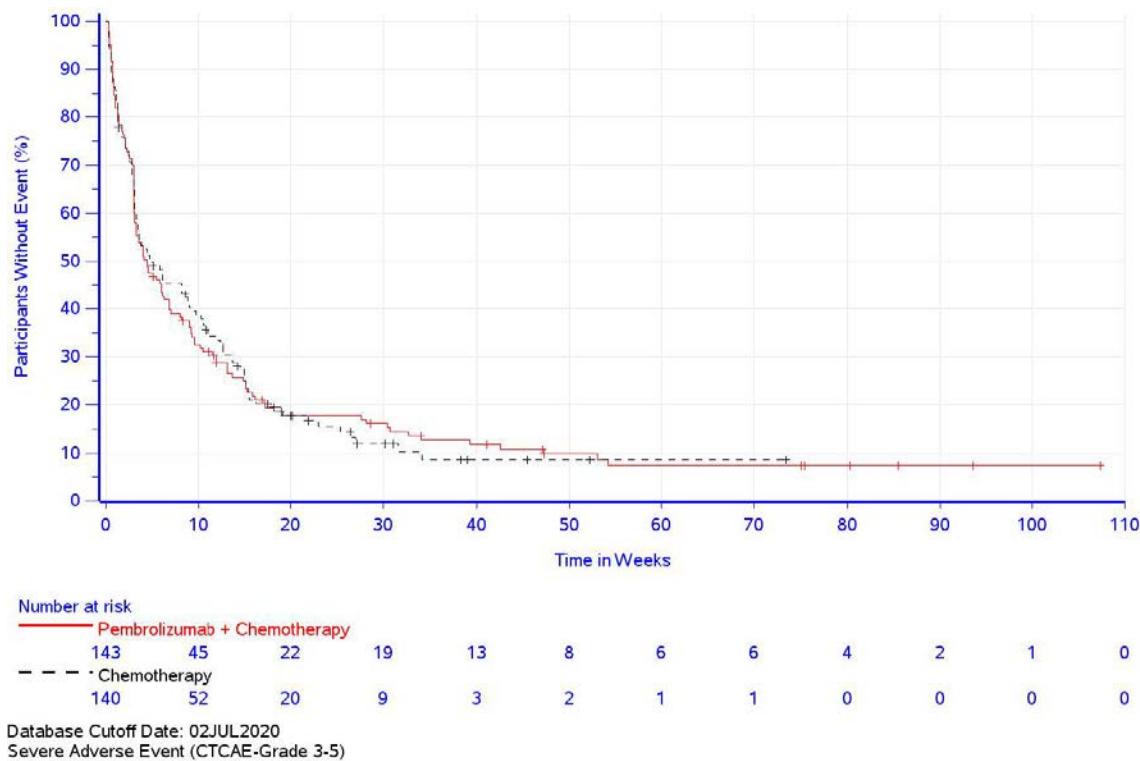


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

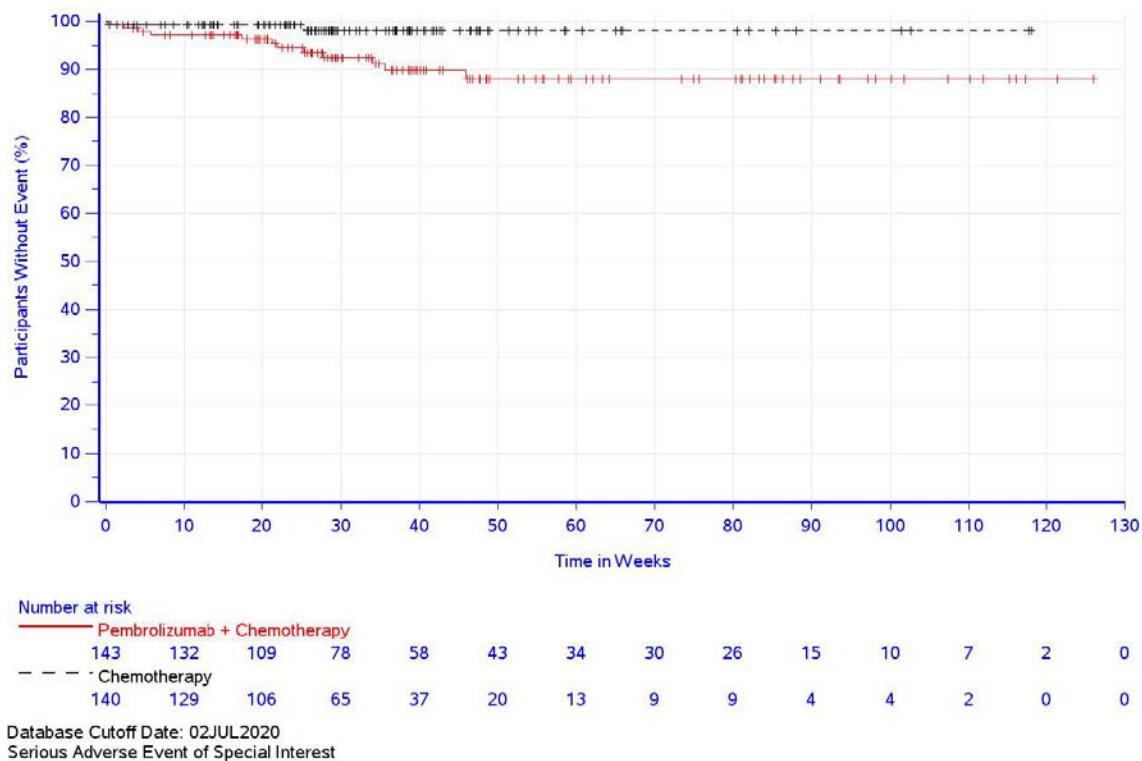


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs (PT-Sammlung), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

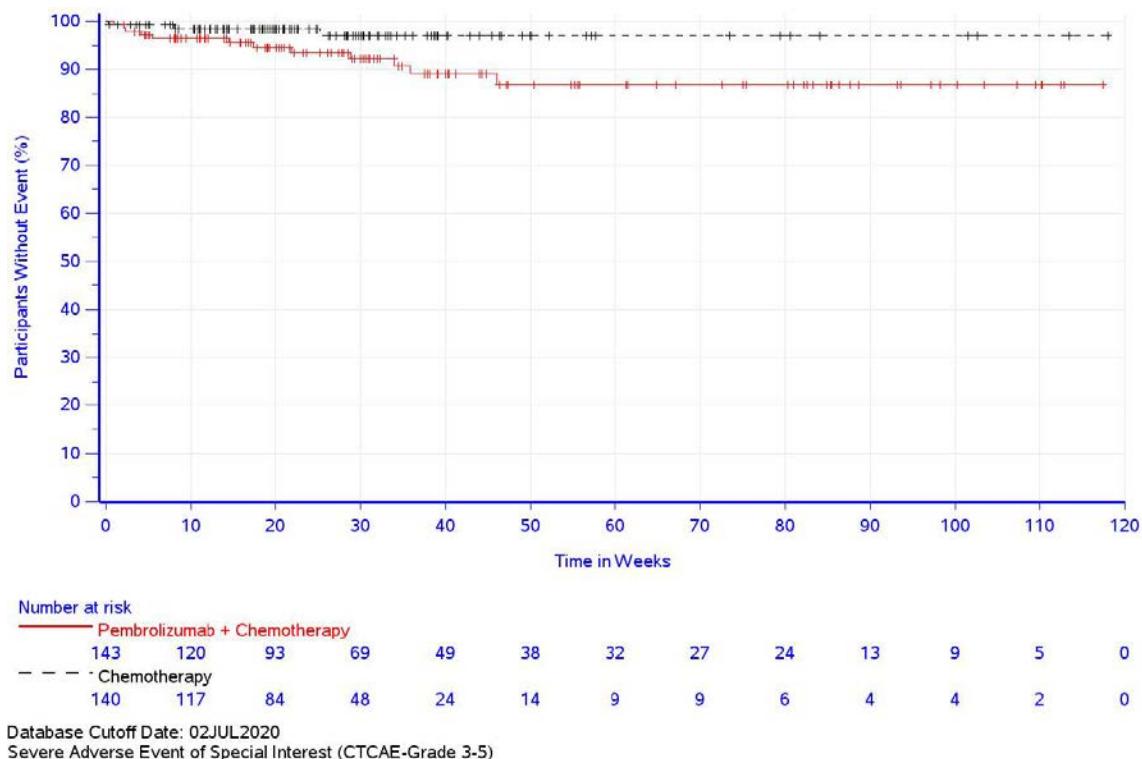


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schweren UEs (PT-Sammlung), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

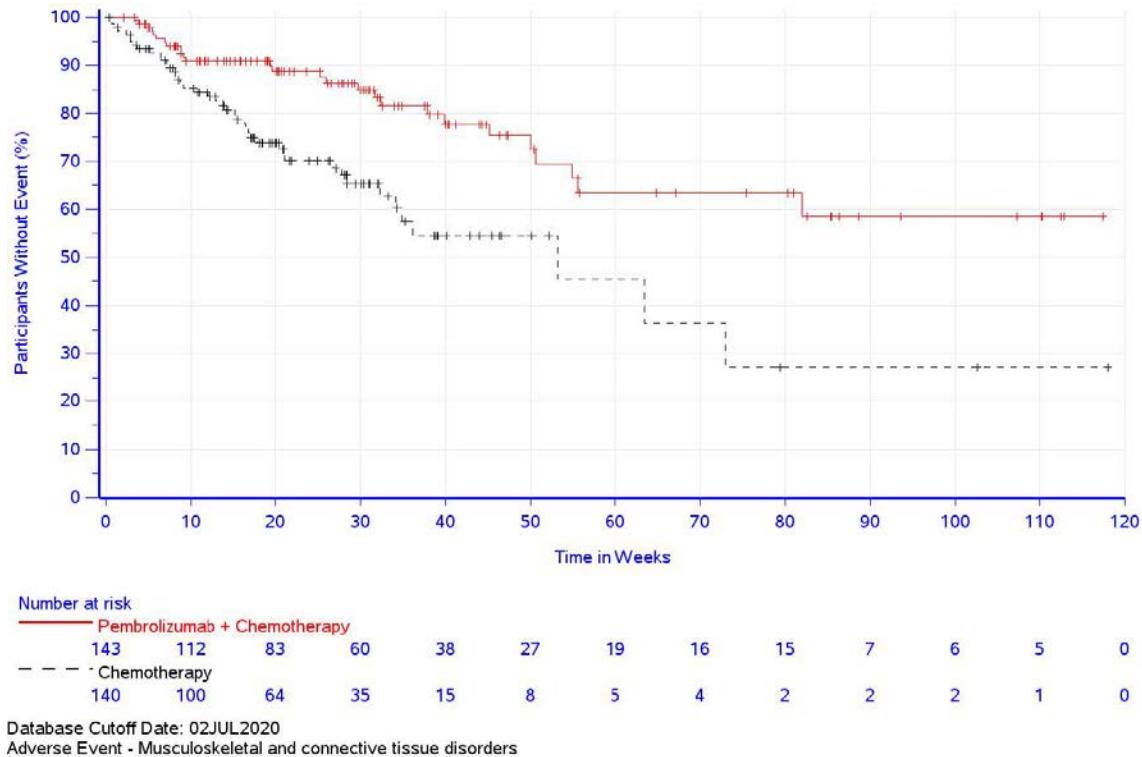


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

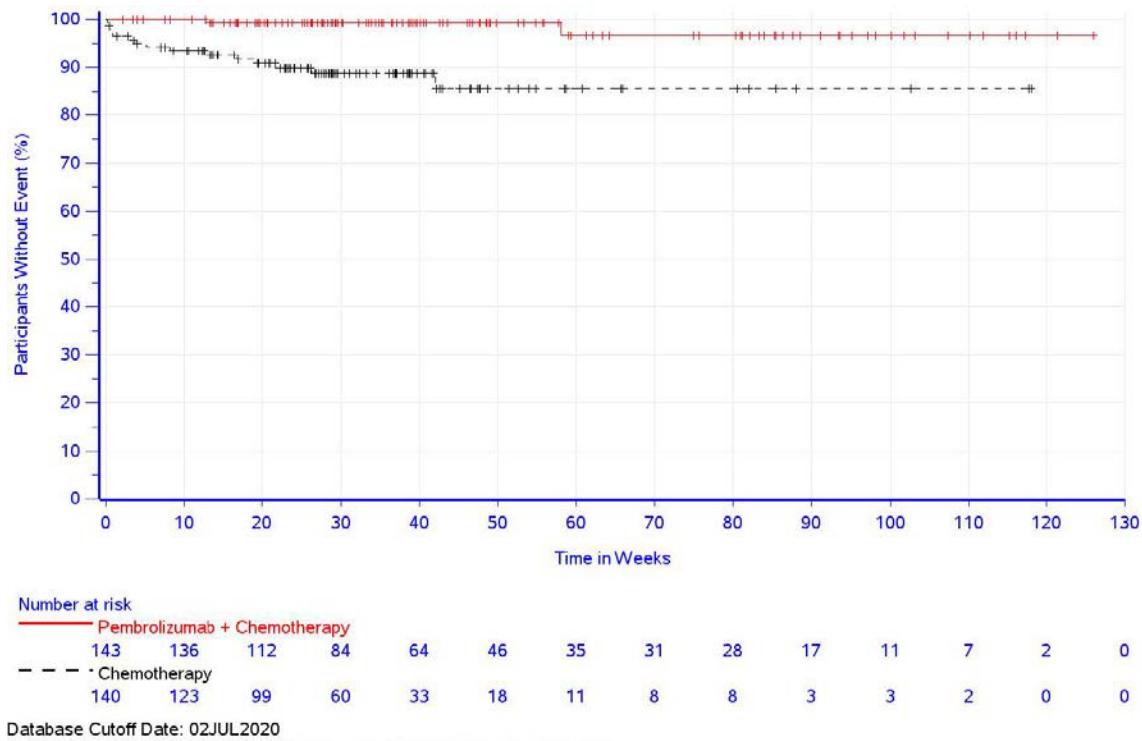


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

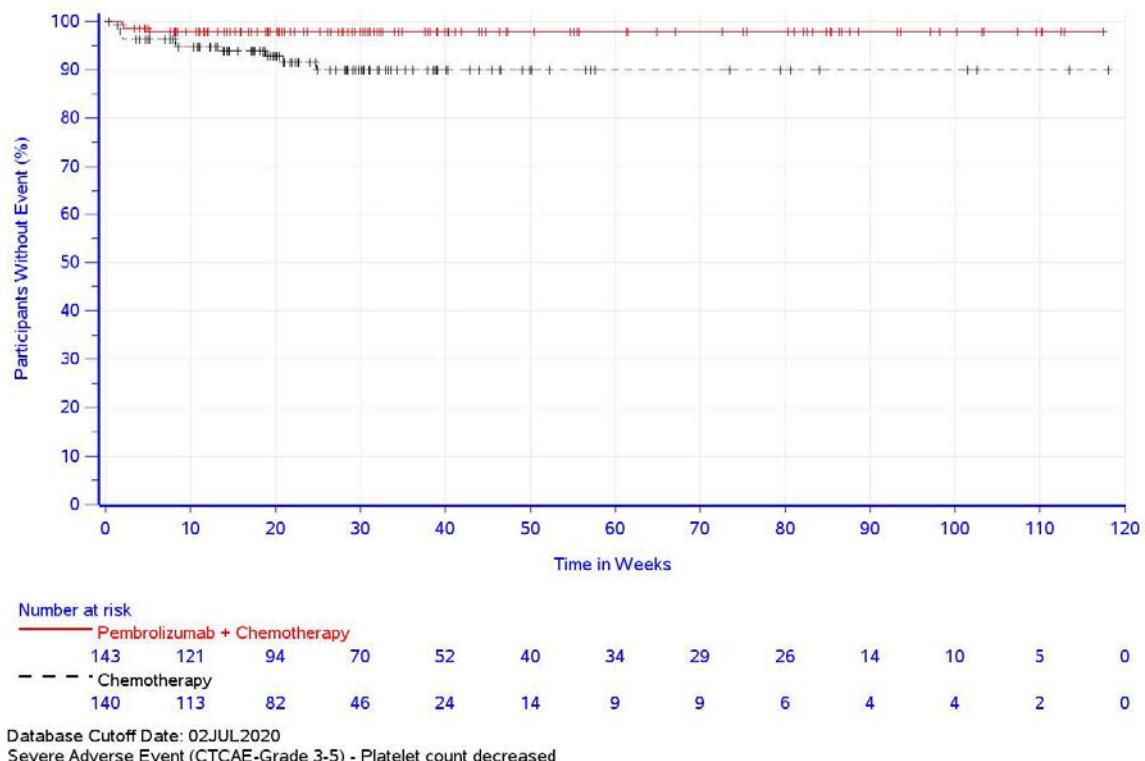


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

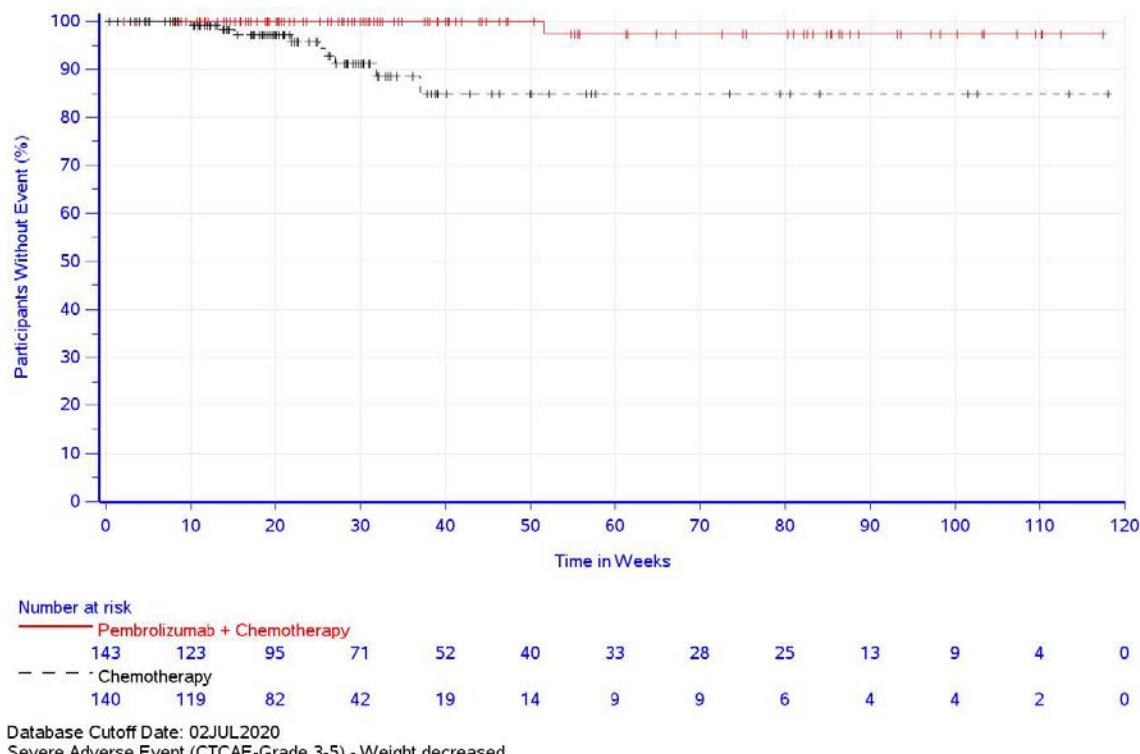


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

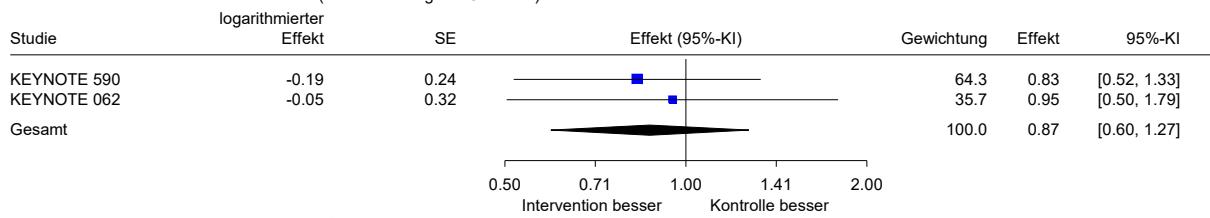
D.2 Fragestellung B1: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

D.2.1 Gesamtüberleben

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)

Gesamtüberleben

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.11$, $df=1$, $p=0.738$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z-Score=-0.71, $p=0.476$

Abbildung 11: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

D.2.2 Morbidität

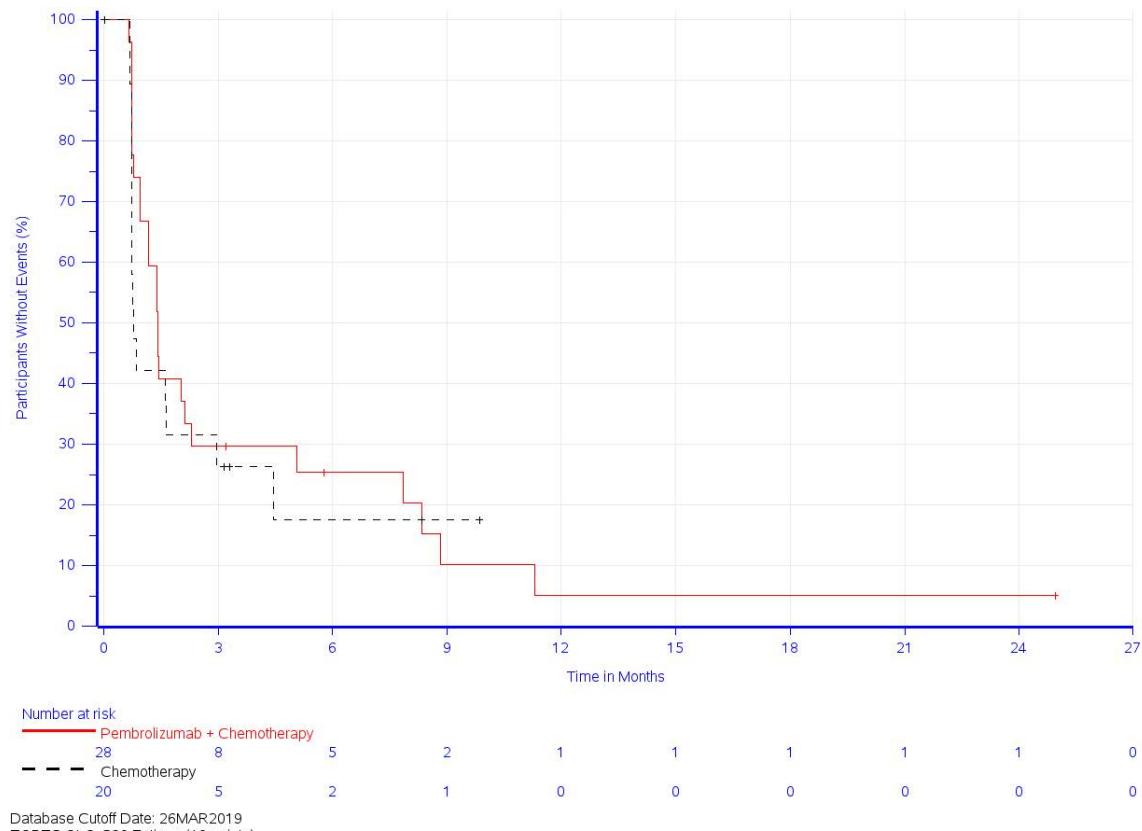


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

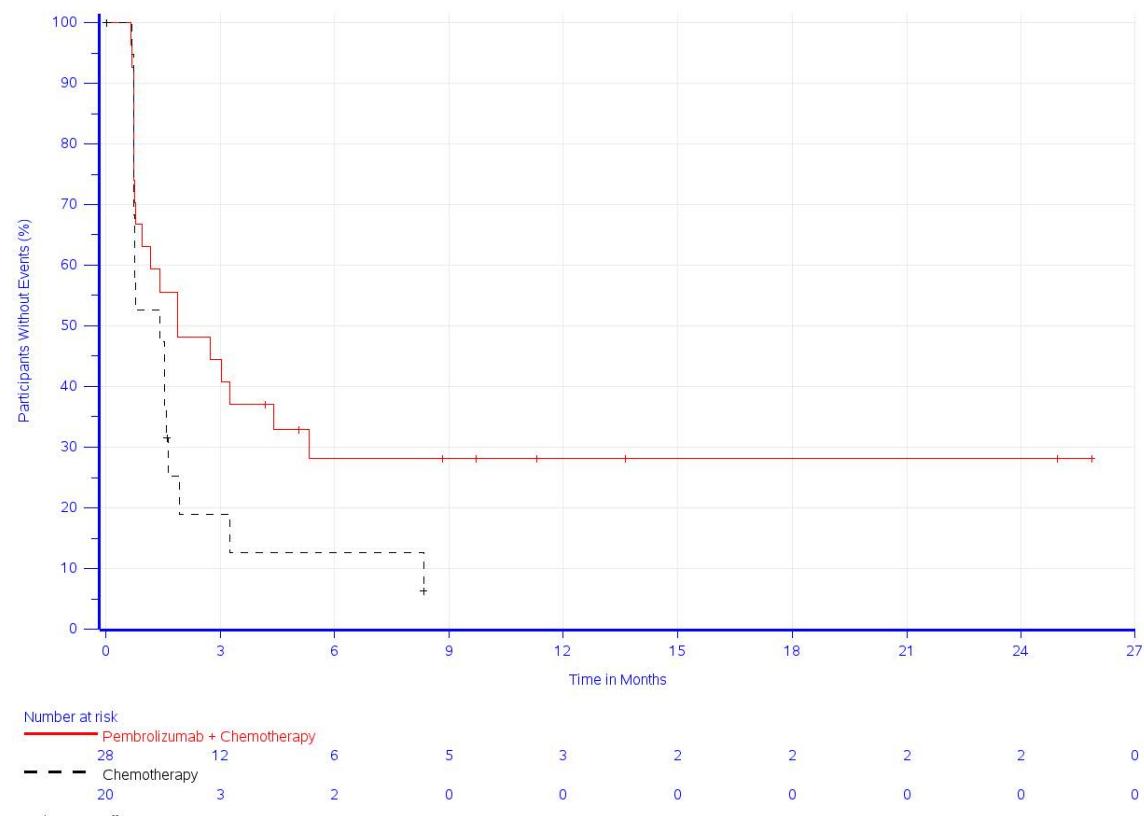


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

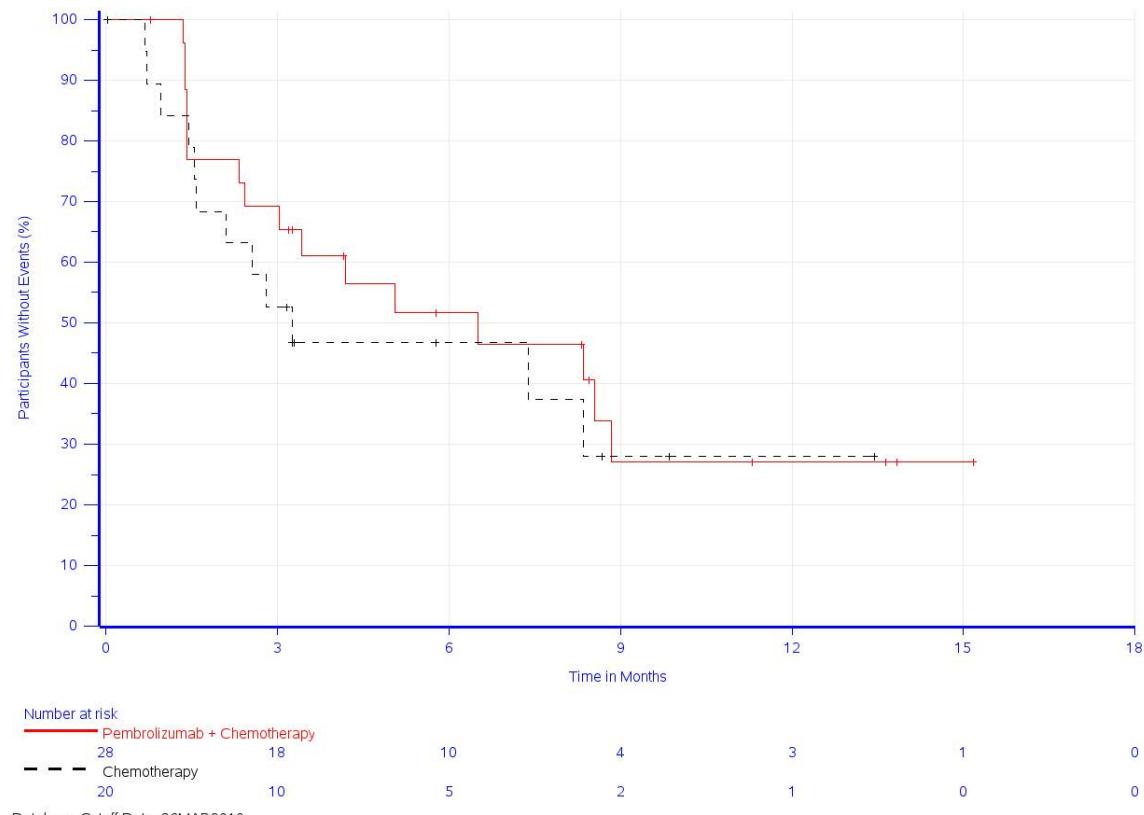


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

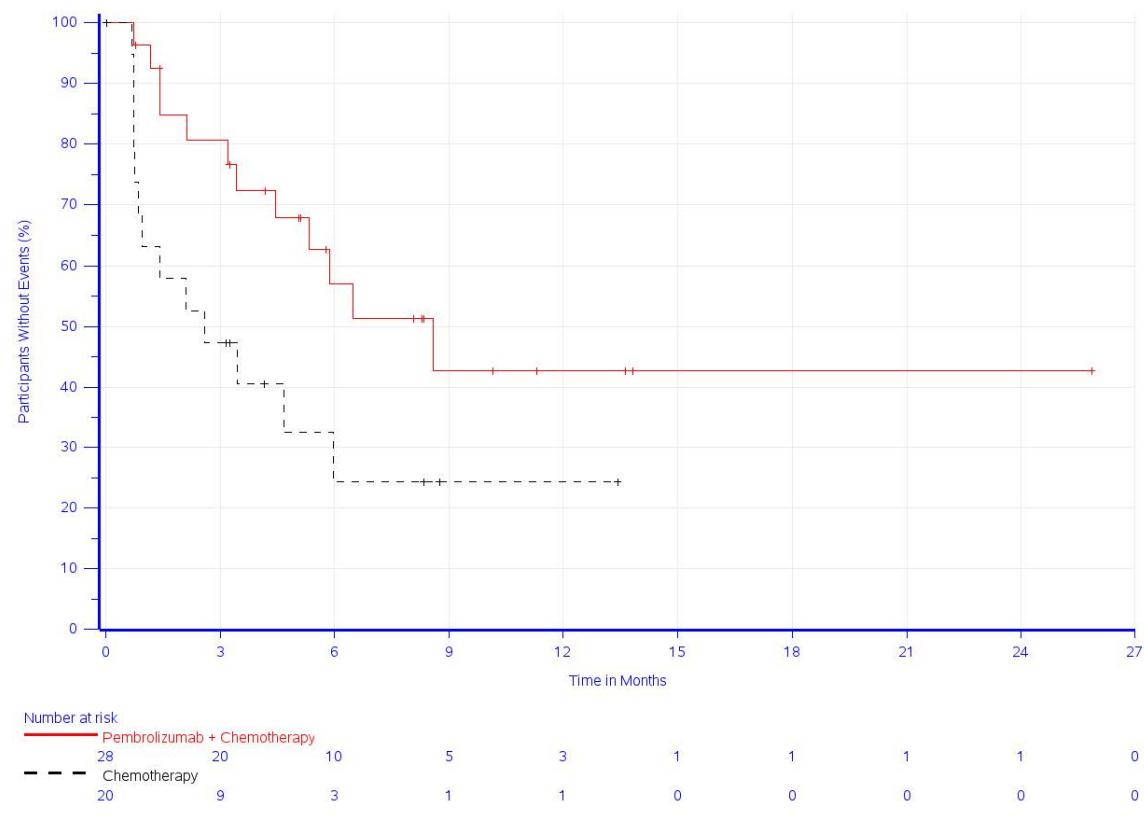


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

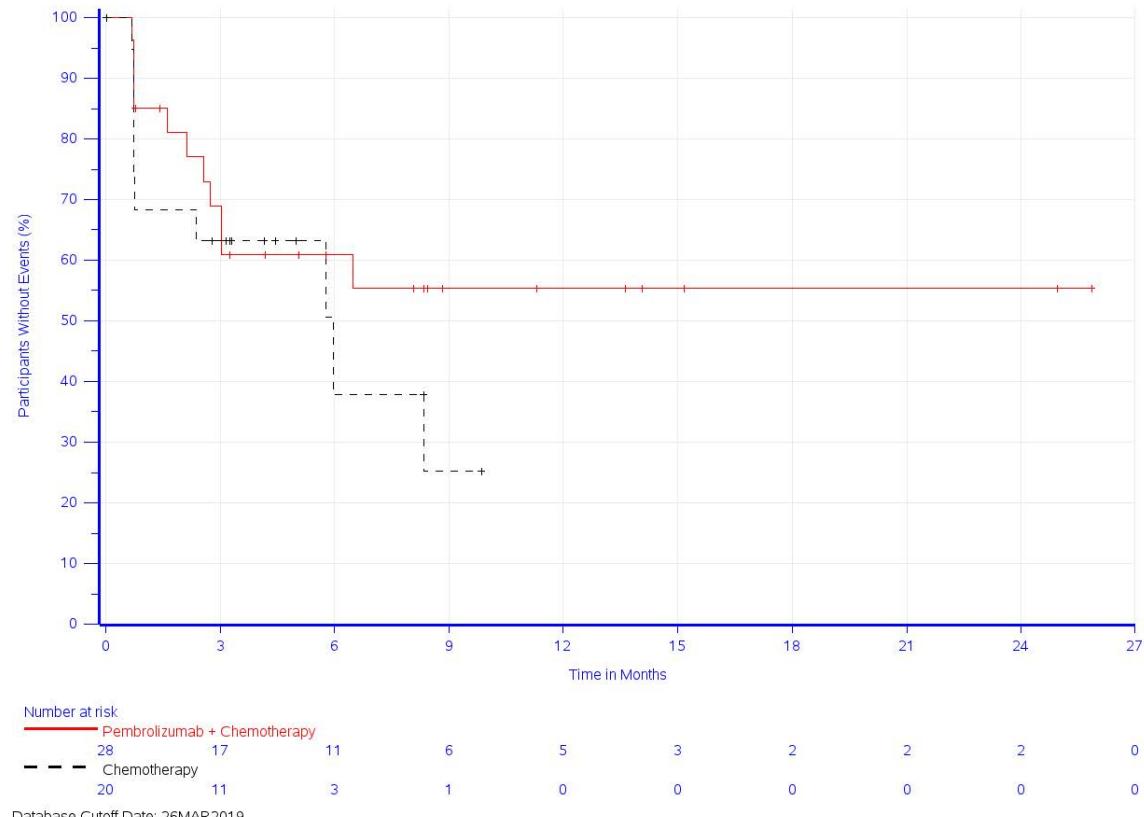


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

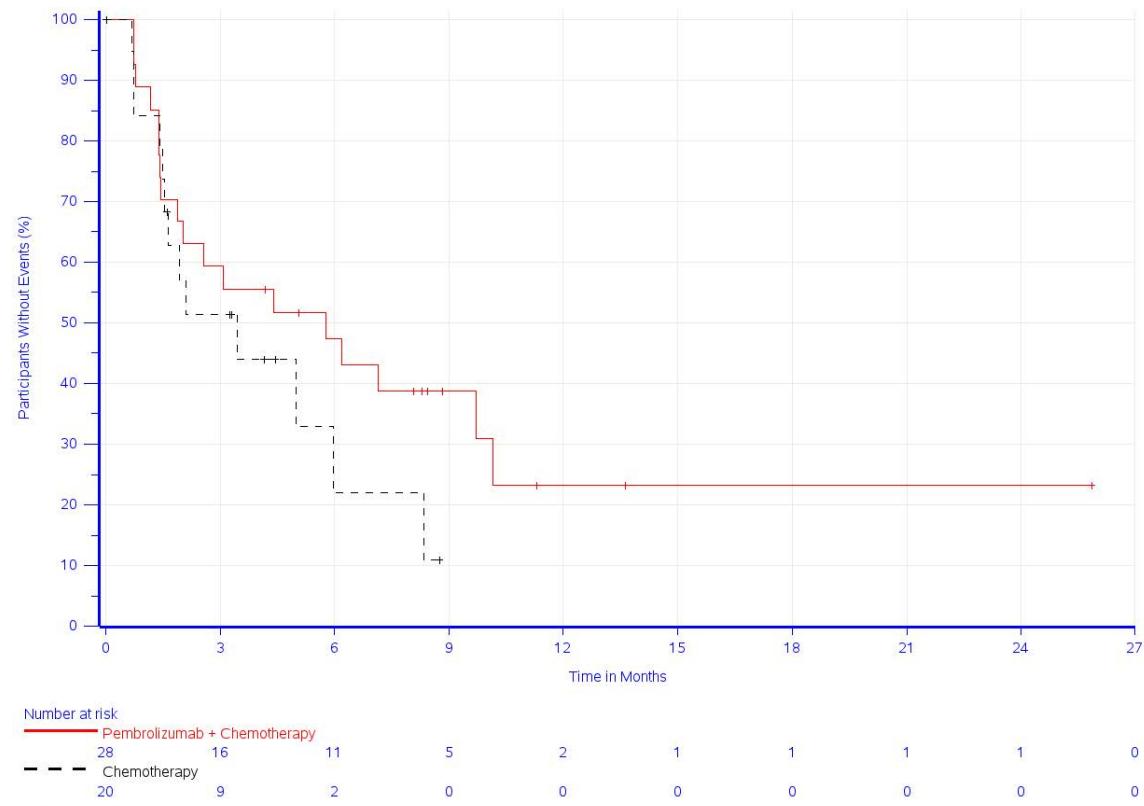


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

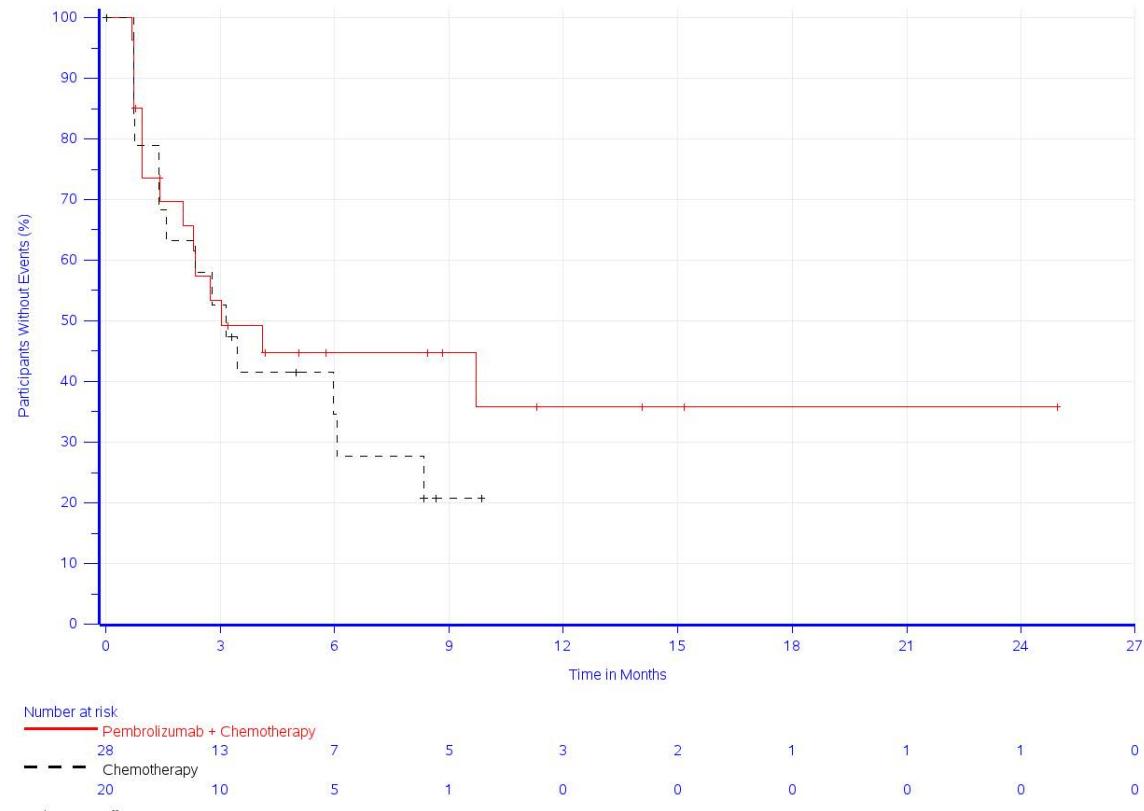


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

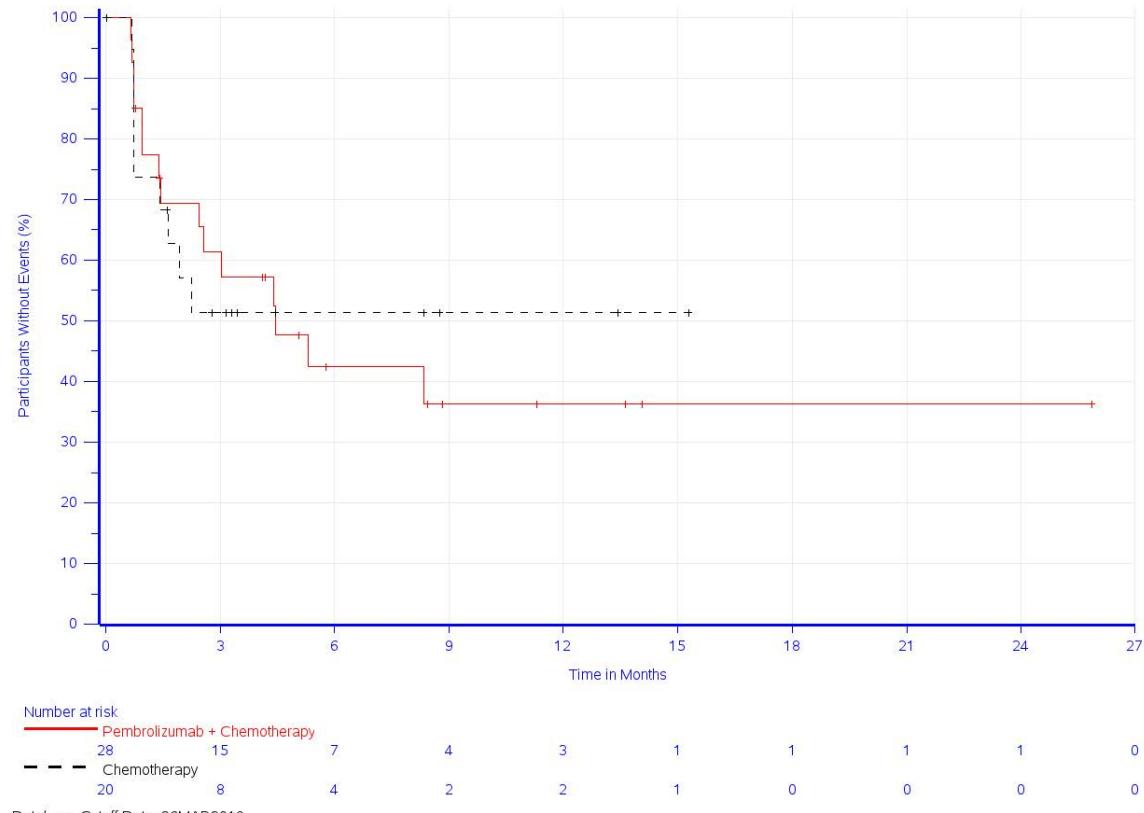


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarröh (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

D.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

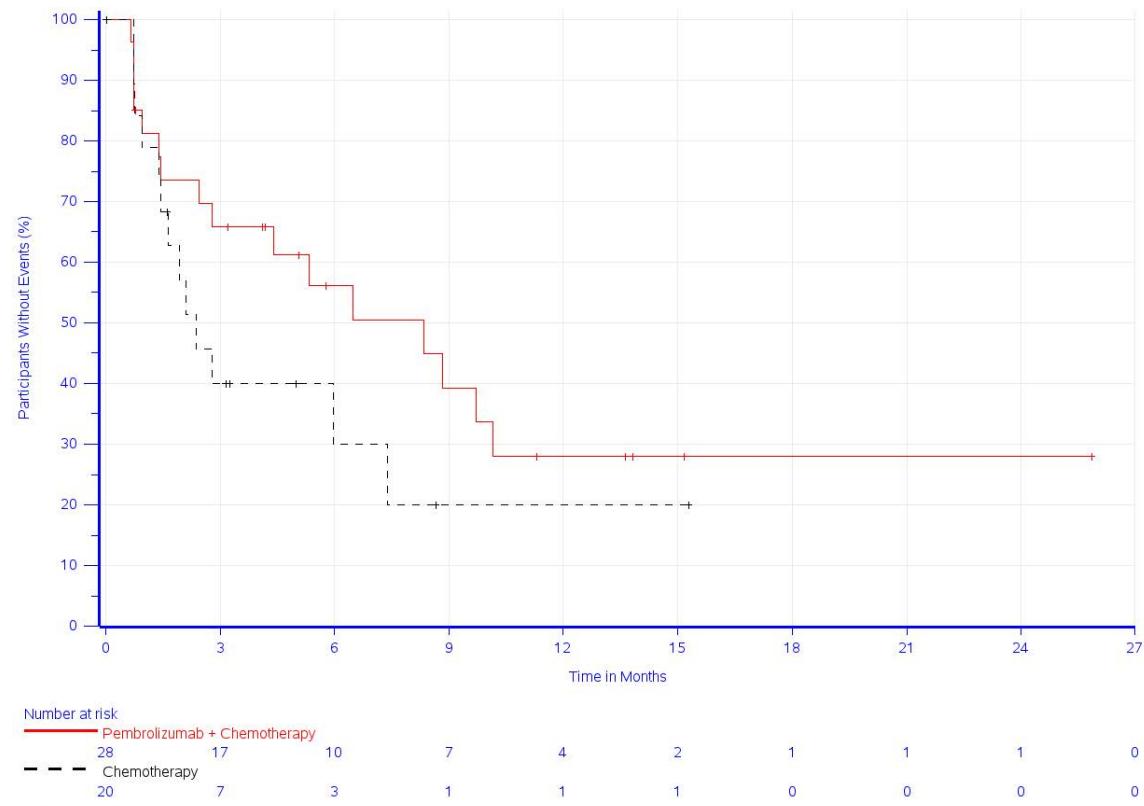


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

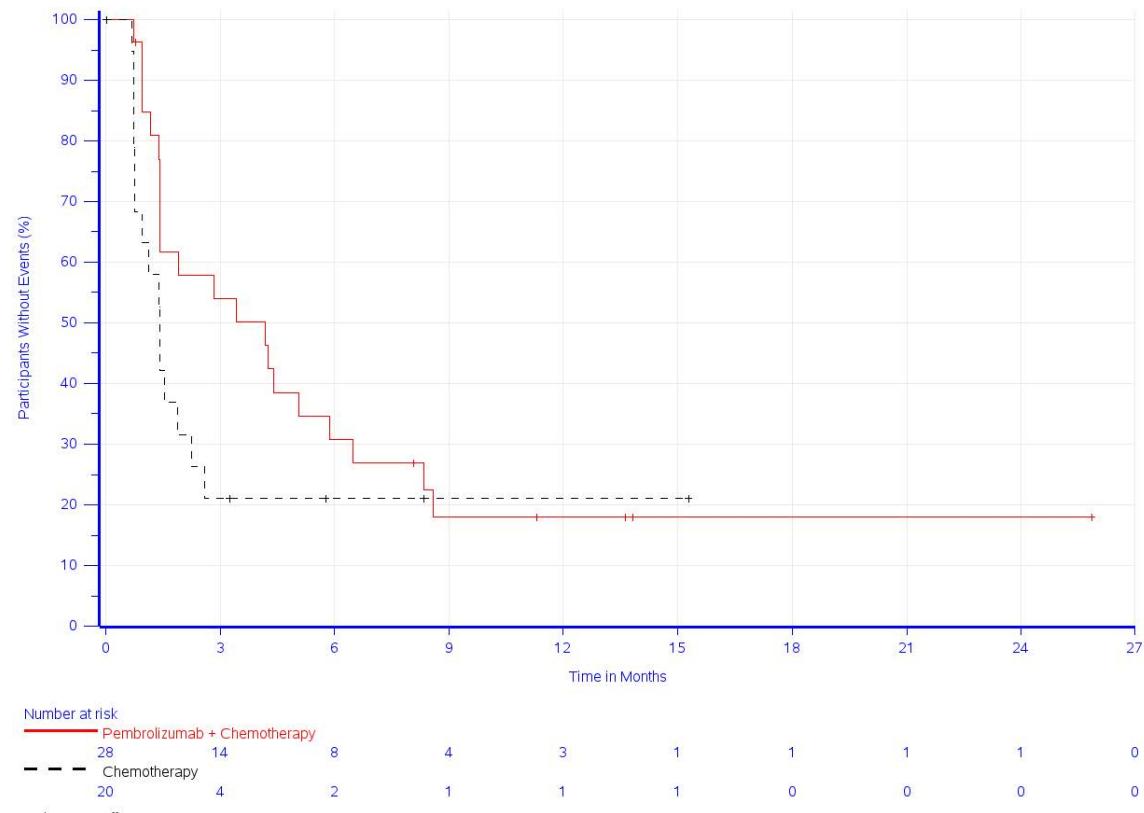


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

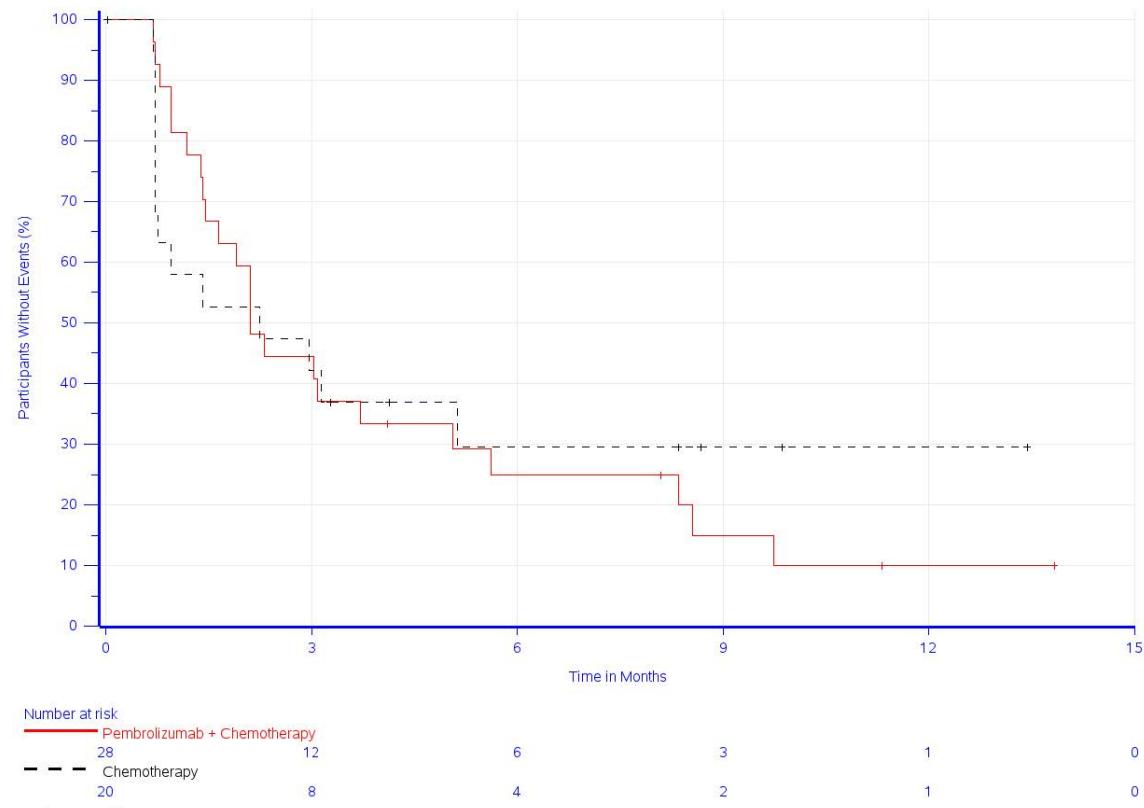


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

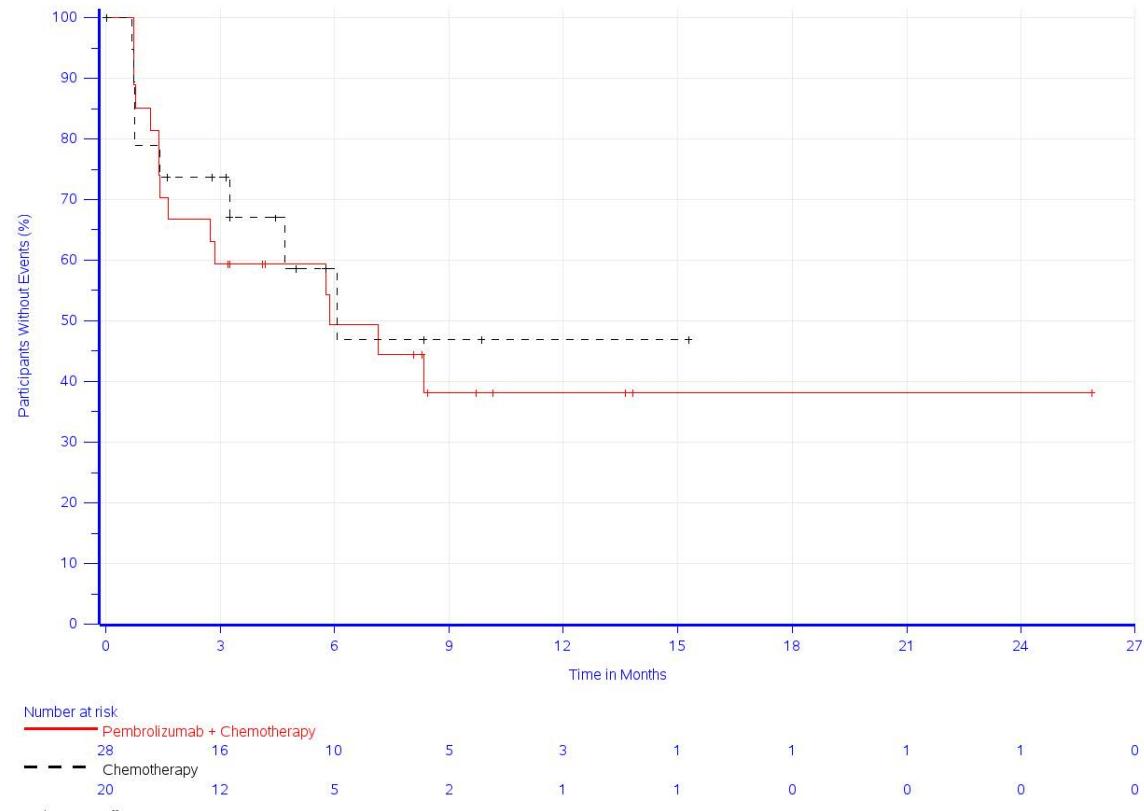


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

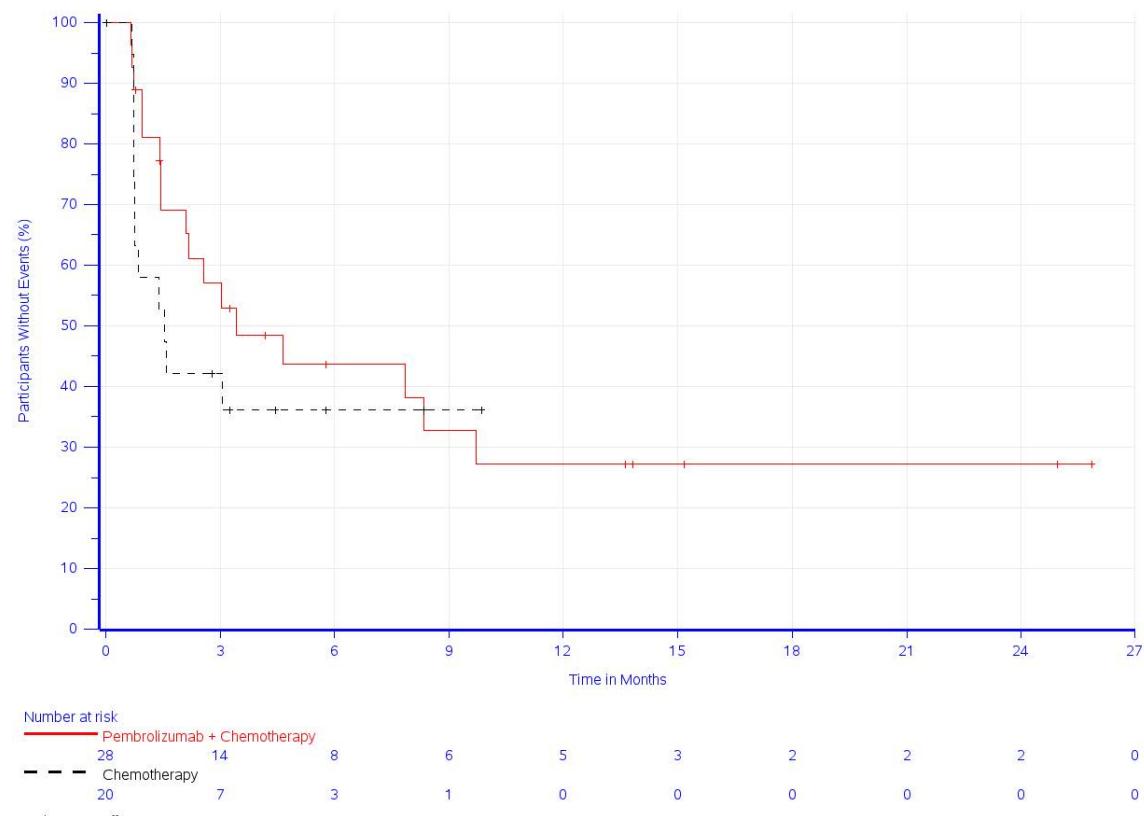


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

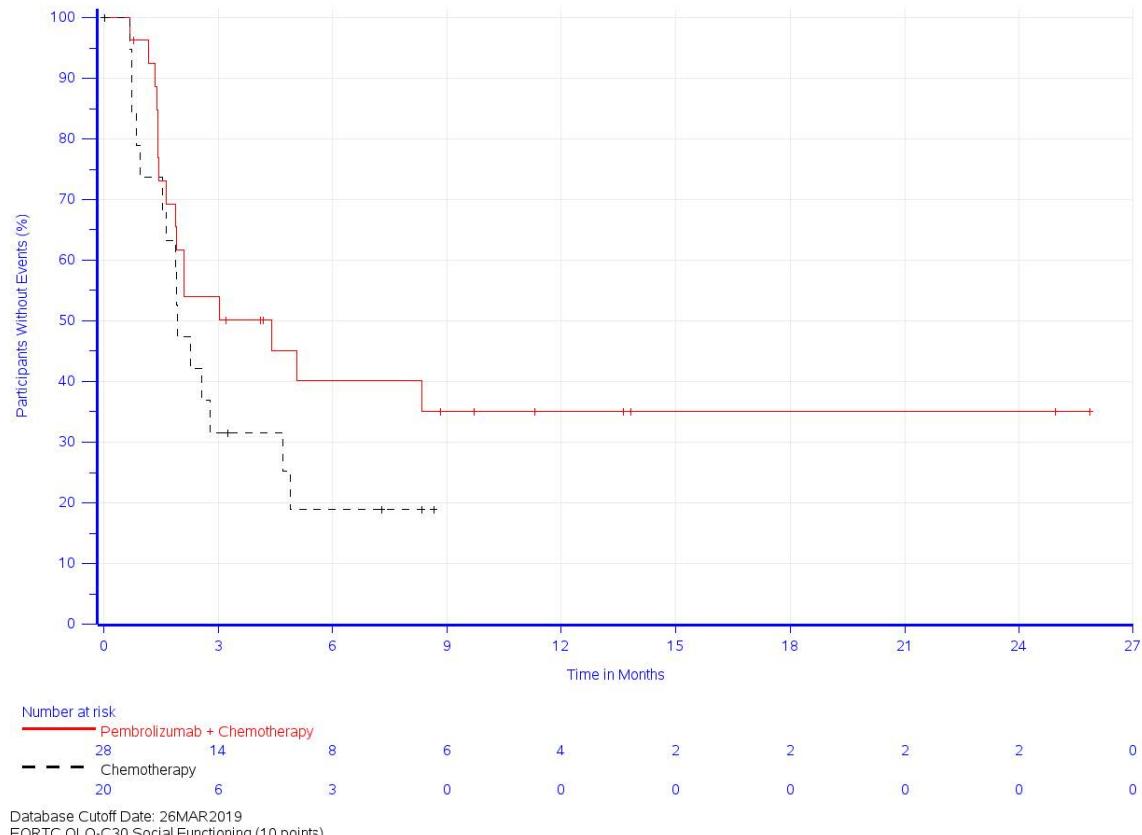


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

D.2.4 Nebenwirkungen

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)

SUEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

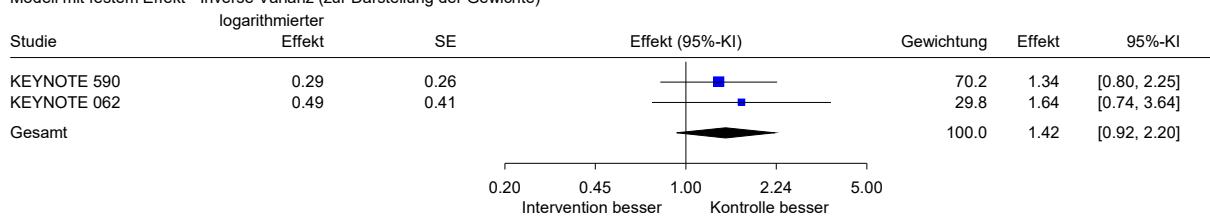


Abbildung 26: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt SUEs, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
schwere UEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

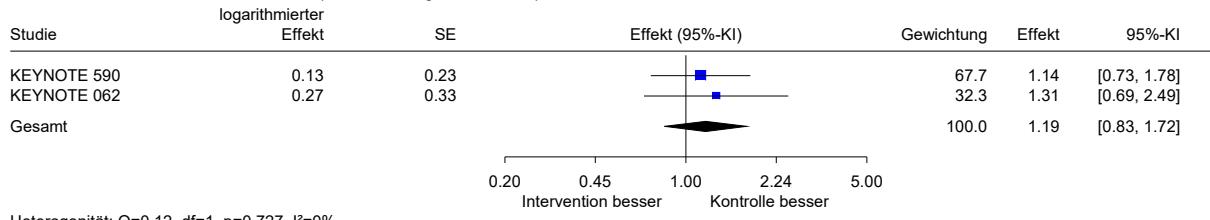


Abbildung 27: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UEs, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
immunvermittelte SUEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

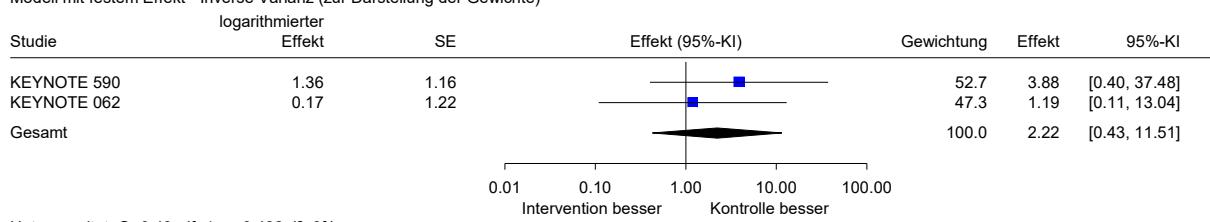


Abbildung 28: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt immunvermittelte SUEs, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
immunvermittelte schwere UEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

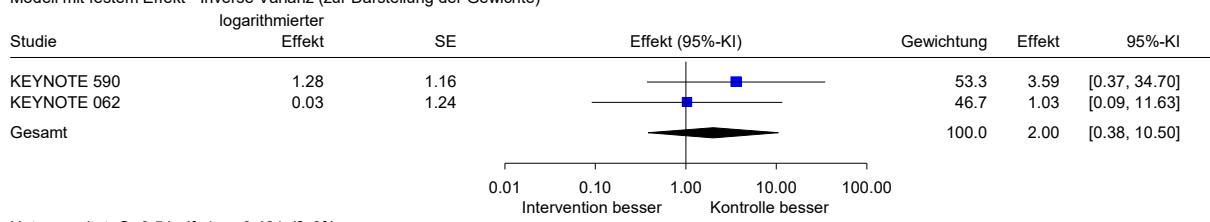
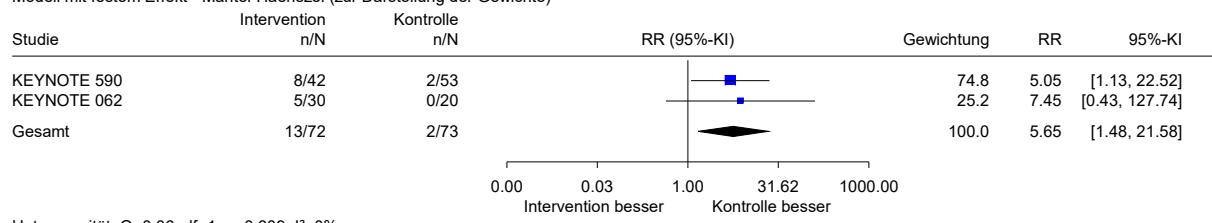


Abbildung 29: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
endokrine Erkrankungen (UE, SOC)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.06$, $df=1$, $p=0.809$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=2.54, $p=0.011$

Abbildung 30: Metaanalyse mit festem Effekt zur relativen Risiko (RR) für den Endpunkt endokrine Erkrankungen (SOC, UEs), Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?