

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-basierter 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 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 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, infusionales 5-FU + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-FU [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-FU [DCF], 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 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/m² Körperoberfläche (KOF)/Zyklus vorgesehen, beispielsweise in Form einer Dosis von 800 mg/m² 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 Teilpopulationen 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-basierter 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 Teilpopulationen 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 mg/m² 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 Teilpopulation

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung sind die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 relevant. Der pU legt Analysen entsprechender Teilpopulationen 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 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.

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 \geq 10

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter 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 \geq 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 Endpunktkategorien 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 Endpunktkategorie 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 \geq 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 (mehreseitige 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 \geq 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 \geq 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 \geq 10); Erstlinientherapie	HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^g	Zusatznutzen nicht belegt ^d

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

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> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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