

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression  $\geq 10$  (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie)

Vom 5. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 16. September 2021 zu dem Anwendungsgebiet „...als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 5. Mai 2022

In Kraft getreten am: 5. Mai 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2021):**

Keytruda 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  $\geq$  10) angezeigt.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- 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 (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10); Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Symptomskalen Dyspnoe, Verschlucken und Schmerzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail überwiegend Vorteile in den spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

**KEYNOTE 590:**

Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil vs. Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil

Studiendesign: RCT, doppelblind, laufend

Datenschnitt: 2. Juli 2020

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-144) und dem Addendum (A22-37) sofern nicht anders indiziert.

### Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	143	13,9 [11,1; 17,7] 94 (65,7)	143	8,8 [7,8; 10,5] 121 (84,6)	0,57 [0,43; 0,75] < 0,001 AD = + 5,1 Monate

### Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup></b>					
	143	7,3 [6,2; 8,2] 109 (76,2)	143	5,4 [4,2; 6,0] 127 (88,8)	0,53 [0,40; 0,69] < 0,001 AD: + 1,9 Monate
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)<sup>d</sup></b>					
Fatigue					
	138	1,7 [1,0; 2,6] 97 (70,3)	136	1,4 [1,3; 2,1] 100 (73,5)	0,87 [0,65; 1,15] 0,318
Übelkeit und Erbrechen					
	138	3,1 [2,1; 4,2] 83 (60,1)	136	2,2 [1,8; 3,1] 84 (61,8)	0,79 [0,58; 1,08] 0,140

(Fortsetzung)

<b>Schmerzen</b>					
	138	6,6 [4,1; 8,4] 71 (51,4)	136	3,2 [2,4; 3,8] 87 (64,0)	0,60 [0,44; 0,84] 0,002 AD: + 3,4 Monte
<b>Dyspnoe</b>					
	138	25,3 [7,2; n. b.] 49 (35,5)	136	3,7 [2,9; 5,8] 71 (52,2)	0,50 [0,35; 0,74] < 0,001 AD: + 21,6 Monte
<b>Schlaflosigkeit</b>					
	138	4,5 [3,0; 25,3] 67 (48,6)	136	4,9 [3,7; 7,4] 61 (44,9)	1,01 [0,71; 1,43] 0,969
<b>Appetitverlust</b>					
	138	3,5 [2,7; 4,9] 81 (58,7)	136	2,9 [2,1; 3,7] 81 (59,6)	0,81 [0,59; 1,12] 0,202
<b>Verstopfung</b>					
	138	5,2 [3,8; n. b.] 60 (43,5)	136	4,4 [3,0; 7,1] 67 (49,3)	0,81 [0,57; 1,15] 0,228
<b>Diarrhö</b>					
	138	12,2 [3,3; n. b.] 57 (41,3)	136	n. e. [5,7; n. b.] 43 (31,6)	1,23 [0,83; 1,84] 0,308
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-OES18)<sup>d</sup></b>					
<b>Essen</b>					
	137	7,2 [3,9; 11,2] 67 (48,9)	133	3,5 [2,9; 5,5] 69 (51,9)	0,75 [0,53; 1,06] 0,103
<b>Reflux<sup>e</sup></b>					
	137	7,6 [4,2; n. b.] 62 (45,3)	133	5,0 [3,4; 8,4] 63 (47,4)	0,89 [0,62; 1,27] 0,506
<b>Schmerzen</b>					
	137	5,2 [3,5; 12,3] 66 (48,2)	133	4,6 [2,9; 5,8] 66 (49,6)	0,79 [0,56; 1,13] 0,195

(Fortsetzung)

<b>Speichelschlucken</b>					
	137	25,8 [4,9; n. b.] 53 (38,7)	133	5,5 [4,0; n. b.] 59 (44,4)	0,72 [0,49; 1,06] 0,093
<b>Verschlucken</b>					
	137	12,3 [8,9; n. b.] 46 (33,6)	133	5,5 [3,9; 10,1] 56 (42,1)	0,53 [0,35; 0,80] 0,003 AD: + 6,8 Monate
<b>Mundtrockenheit</b>					
	137	4,0 [2,1; 8,1] 74 (54,0)	133	3,0 [2,3; 6,7] 69 (51,9)	1,03 [0,74; 1,44] 0,846
<b>Geschmackssinn</b>					
	137	4,0 [2,4; 10,2] 70 (51,1)	133	4,2 [3,0; 5,5] 63 (47,4)	1,07 [0,76; 1,51] 0,686
<b>Husten</b>					
	137	n. e. [8,6; n. b.] 45 (32,8)	133	7,8 [5,3; n. b.] 49 (36,8)	0,73 [0,48; 1,10] 0,131
<b>Sprechen</b>					
	137	25,3 [11,1; n. b.] 45 (32,8)	133	10,1 [5,5; n. b.] 46 (34,6)	0,83 [0,54; 1,26] 0,384
<b>Dysphagie<sup>e</sup></b>					
	137	2,8 [1,6; 3,8] 79 (57,7)	133	3,0 [2,3; 3,7] 81 (60,9)	0,92 [0,67; 1,26] 0,593
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Zeit bis zur ersten Verschlechterung<sup>e</sup></b>					
<b>≥ 7 Punkte</b>					
	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
<b>≥ 10 Punkte</b>					
	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

(Fortsetzung)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Lebensqualität EORTC QLQ-C30<sup>f</sup></b>					
globaler Gesundheitszustand					
	138	3,2 [2,1; 4,2] 82 (59,4)	136	3,4 [2,1; 3,7] 81 (59,6)	0,97 [0,72; 1,33] 0,868
körperliche Funktion					
	138	3,6 [2,8; 4,4] 83 (60,1)	136	2,9 [2,5; 3,6] 82 (60,3)	0,89 [0,65; 1,22] 0,474
Rollenfunktion					
	138	2,4 [1,4; 3,6] 89 (64,5)	136	2,3 [2,1; 3,0] 85 (62,5)	1,03 [0,76; 1,39] 0,868
emotionale Funktion					
	138	11,8 [7,2; n. b.] 53 (38,4)	136	5,5 [3,7; 8,4] 63 (46,3)	0,68 [0,47; 0,99] 0,045 AD: + 6,3 Monate
kognitive Funktion					
	138	3,3 [2,7; 4,6] 79 (57,2)	136	3,7 [2,8; 4,9] 78 (57,4)	0,92 [0,67; 1,27] 0,609
soziale Funktion					
	138	4,4 [3,0; 5,7] 76 (55,1)	136	3,2 [2,3; 5,2] 72 (52,9)	0,84 [0,61; 1,17] 0,312

(Fortsetzung)

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	143	0,4 [0,3; 0,4] 143 (100,0)	140	0,4 [0,4; 0,6] 140 (100,0)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	143	35,6 [16,4; 62,1] 78 (54,5)	140	25,7 [16,7; 48,0] 79 (56,4)	0,87 [0,64; 1,20] 0,405
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	143	4,4 [3,1; 6,3] 126 (88,1)	140	5,0 [3,3; 8,9] 119 (85,0)	1,01 [0,78; 1,30] 0,952
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	143	n. e. 36 (25,2)	140	n. e. [46,4; n. b.] 37 (26,4)	0,88 [0,55; 1,39] 0,571
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
immunvermittelte SUE (PT-Sammlung) <sup>h</sup>					
	143	n. e. 12 (8,4)	140	n. e. 2 (1,4)	5,36 [1,20; 24,00] 0,028
immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung) <sup>h</sup>					
	143	n. e. 12 (8,4)	140	n. e. 3 (2,1)	3,30 [0,93; 11,77] 0,065

(Fortsetzung)

weitere spezifische UE					
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC, UEs)	143	n. e. [55,6; n. b.] 27 (18,9)	140	53,1 [34,1; n. b.] 44 (31,4)	0,41 [0,25; 0,67] < 0,001
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort (SOC, SUE)	143	n. e. 2 (1,4)	140	n. e. 15 (10,7)	0,11 [0,02; 0,47] 0,003
Thrombozyten- zahl vermindert (PT, schwere UE)	143	n. e. 3 (2,1)	140	n. e. 11 (7,9)	0,25 [0,07; 0,90] 0,033
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs)	143	n. e. 1 (0,7)	140	n. e. 9 (6,4)	0,07 [0,01; 0,58] 0,013
<p>a. Hazard Ratio und Konfidenzintervall 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. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c. Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4A) vom 12. November 2021</p> <p>d. Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores um 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)</p> <p>g. Hazard Ratio und Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test</p> <p>h. prädefinierte Liste von PTs unter kontinuierlicher Aktualisierung (Version 18)</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; KI =Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES18 = Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer 18 items; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

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 (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil in den Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen; im Detail ein Nachteil bei einem spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

**KEYNOTE 590:**

Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil vs. Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil

Studiendesign: RCT, doppelblind, laufend

Datenschnitt: 2. Juli 2020

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10)

**KEYNOTE 062:**

Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Capecitabin vs. Pembrolizumab (Monotherapie, nicht bewertungsrelevant)

Studiendesign: RCT, doppelblind (für die relevante Teilpopulation)

Datenschnitt 26. März 2019

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10)

### Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>					
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 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,87 [0,60; 1,27] 0,476

### Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>d</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>e</sup></b>					
KEYNOTE 590	43	8,0 [6,0; 8,3] 31 (72,1)	54	6,0 [4,1; 6,2] 47 (87,0)	0,49 [0,30; 0,81] 0,006 <sup>f</sup> AD: + 2,0 Monate
KEYNOTE 062	30	5,6 [4,4; 8,3] 26 (86,7)	20	6,3 [2,7; 9,9] 19 (95,0)	0,84 [0,46; 1,54] 0,579 <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur ersten Verschlechterung<sup>g</sup></b>					
<b>Fatigue</b>					
KEYNOTE 590	41	1,6 [1,0; 4,3] 28 (68,3)	49	2,0 [1,0; 2,8] 34 (69,4)	0,88 [0,53; 1,46]; 0,627 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,86 [0,58; 1,29] 0,475
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>					
KEYNOTE 590	41	2,1 [1,4; 7,0] 26 (63,4)	49	2,3 [1,4; 4,1] 30 (61,2)	0,91 [0,53; 1,54] 0,712 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,75 [0,50; 1,14] 0,174
<b>Schmerzen</b>					
KEYNOTE 590	41	3,3 [2,4; 14,1] 25 (61,0)	49	4,1 [1,9; n. b.] 22 (44,9)	1,11 [0,62; 2,01] 0,723 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,98 [0,62; 1,55] 0,929
<b>Dyspnoe</b>					
KEYNOTE 590	41	8,3 [3,2; n. b.] 19 (46,3)	49	5,1 [3,0; 12,0] 25 (51,0)	0,96 [0,51; 1,78] 0,887 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup> AD = + 6,0 Monate
gesamt <sup>c</sup>					0,71 [0,43; 1,16] 0,169

(Fortsetzung)

Schlaflosigkeit					
KEYNOTE 590	41	n. e. [7,0; n. b.] 15 (36,6)	49	4,6 [2,8; 12,9] 24 (49,0)	0,65 [0,34; 1,26] 0,204 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	28	n. e. [2,7; n. b.] 1 (39,3)	20	6,0 [0,7; n. b.] 10 (50,0)	0,64 [0,27; 1,52] 0,315 <sup>b</sup>
Appetitverlust					
KEYNOTE 590	41	2,7 [1,3; 14,9] 24 (58,5)	49	3,0 [1,4; 4,1] 30 (61,2)	0,83 [0,48; 1,44] 0,513 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,76 [0,49; 1,18] 0,226
Verstopfung					
KEYNOTE 590	41	3,0 [1,4; n. b.] 22 (53,7)	49	3,5 [2,1; n. b.] 25 (51,0)	1,00 [0,56; 1,79] 0,993 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,90 [0,57; 1,42] 0,651
Diarrhö					
KEYNOTE 590	41	3,0 [1,3; 10,6] 24 (58,5)	49	4,1 [1,8; n. b.] 23 (46,9)	1,17 [0,65; 2,11] 0,591 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					1,12 [0,70; 1,82] 0,631

(Fortsetzung)

<b>Symptomatik (EORTC QLQ-OES18)<sup>g</sup></b>					
<b>Essen</b>					
KEYNOTE 590	41	5,3 [3,2; n. b.] 21 (51,2)	47	4,4 [3,0; n. b.] 23 (48,9)	0,88 [0,48; 1,60] 0,669 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
<b>Reflux</b>					
KEYNOTE 590	41	12,7 [2,3; n. b.] 18 (43,9)	47	2,6 [1,4; 10,2] 28 (59,6)	0,50 [0,27; 0,92] 0,026 <sup>a</sup> AD: + 10,1 Monate
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
<b>Schmerzen</b>					
KEYNOTE 590	41	3,9 [2,9; 14,9] 22 (53,7)	47	4,4 [3,1; 8,0] 27 (57,4)	0,94 [0,53; 1,66] 0,827 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
<b>Speichelschlucken</b>					
KEYNOTE 590	41	8,3 [2,8; n. b.] 19 (46,3)	47	5,1 [2,6; n. b.] 21 (44,7)	0,93 [0,50; 1,75] 0,823 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
<b>Verschlucken</b>					
KEYNOTE 590	41	5,6 [2,6; n. b.] 20 (48,8)	47	12,2 [4,2; n. b.] 16 (34,0)	1,71 [0,86; 3,41] 0,124 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
<b>Mundtrockenheit</b>					
KEYNOTE 590	41	1,7 [1,4; 3,5] 28 (68,3)	47	3,4 [1,6; n. b.] 23 (48,9)	1,81 [1,00; 3,27] 0,048 <sup>a</sup> AD: - 1,7 Monate
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
<b>Geschmackssinn</b>					
KEYNOTE 590	41	1,4 [1,3; 3,0] 28 (68,3)	47	2,0 [1,4; 2,8] 35 (74,5)	0,87 [0,52; 1,44] 0,576 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				

(Fortsetzung)

<b>Husten</b>					
KEYNOTE 590	41	4,7 [2,7; n. b.] 19 (46,3)	47	7,7 [4,2; n. b.] 19 (40,4)	1,32 [0,70; 2,52] 0,393 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
<b>Sprechen</b>					
KEYNOTE 590	41	24,3 [2,8; n. b.] 15 (36,6)	47	n. e. [4,7; n. b.] 13 (27,7)	1,33 [0,62; 2,84] 0,461 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
<b>Dysphagie</b>					
KEYNOTE 590	41	3,7 [1,6; n. b.] 22 (53,7)	47	3,5 [2,1; n. b.] 24 (51,1)	0,98 [0,55; 1,76] 0,942 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Zeit bis zur ersten Verschlechterung<sup>h</sup></b>					
<b>≥ 7 Punkte</b>					
KEYNOTE 590	41	4,8 [3,2; 9,3] 24 (58,5)	49	4,5 [2,8; 8,1] 27 (55,1)	0,83 [0,47; 1,48] 0,529 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	29	2,3 [1,0; 8,3] 21 (72,4)	20	2,8 [0,8; 6,1] 14 (70,0)	1,02 [0,51; 2,00] 0,966 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,90 [0,58; 1,40] 0,652
<b>≥ 10 Punkte</b>					
KEYNOTE 590	41	7,8 [3,6; 13,8] 22 (53,7)	49	4,9 [3,0; 8,1] 27 (55,1)	0,78 [0,43; 1,41] 0,410 <sup>a</sup>
KEYNOTE 062	29	2,4 [1,4; 8,3] 21 (72,4)	20	3,0 [1,9; n. b.] 11 (55,0)	1,38 [0,66; 2,87] 0,387 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,98 [0,62; 1,55] 0,922

(Fortsetzung)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur ersten Verschlechterung<sup>i</sup></b>					
globaler Gesundheitszustand					
KEYNOTE 590	41	3,7 [1,6; 7,8] 24 (58,5)	49	5,6 [4,1; 12,2] 24 (49,0)	1,14 [0,63; 2,04] 0,665 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,89 [0,56; 1,41] 0,616
körperliche Funktion					
KEYNOTE 590	41	4,1 [1,4; 10,9] 25 (61,0)	49	3,7 [2,8; 8,0] 29 (59,2)	1,16 [0,66; 2,02] 0,608 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,88 [0,58; 1,35] 0,566
Rollenfunktion					
KEYNOTE 590	41	3,0 [1,2; 5,5] 28 (68,3)	49	2,8 [1,2; 8,0] 29 (59,2)	1,05 [0,61; 1,81] 0,847 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					1,07 [0,70; 1,63] 0,757

(Fortsetzung)

emotionale Funktion					
KEYNOTE 590	41	3,3 [1,6; 14,1] 24 (58,5)	49	8,0 [4,2; 17,1] 22 (44,9)	1,34 [0,73; 2,44] 0,342 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					1,30 [0,79; 2,12] 0,304
kognitive Funktion					
KEYNOTE 590	41	2,8 [1,6; 4,3] 27 (65,9)	49	3,7 [2,3; 5,3] 31 (63,3)	0,94 [0,55; 1,61] 0,832 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,87 [0,56; 1,35] 0,535
soziale Funktion					
KEYNOTE 590	41	3,2 [1,6; 7,1] 25 (61,0)	49	3,7 [1,6; 4,2] 28 (57,1)	0,94 [0,54; 1,62] 0,811 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					0,80 [0,52; 1,24] 0,322

(Fortsetzung)

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>d</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
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)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					1,42 [0,92; 2,20] 0,112
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					1,19 [0,83; 1,72] 0,344

(Fortsetzung)

<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
KEYNOTE 590	42	n. e. 10 (23,8)	53	n. e. 3 (5,7)	4,35 [1,20; 15,82] 0,025 <sup>b</sup>
KEYNOTE 062	30	n. e. [20,0; n. b.] 11 (36,7)	20	n. e. [21,1; n. b.] 4 (20,0)	1,83 [0,58; 5,74] 0,303 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					2,68 [1,14; 6,32] 0,024
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
immunvermittelte SUE (PT-Sammlung) <sup>j</sup>					
KEYNOTE 590	42	n. e. 3 (7,1)	53	n. e. 1 (1,9)	3,88 [0,40; 37,33] 0,240 <sup>b</sup>
KEYNOTE 062	30	n. e. 2 (6,7)	20	n. e. 1 (5,0)	1,19 [0,11; 13,20] 0,886 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					2,22 [0,43; 11,51] 0,343
immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung) <sup>j</sup>					
KEYNOTE 590	42	n. e. 3 (7,1)	53	n. e. 1 (1,9)	3,59 [0,37; 34,57] 0,268 <sup>b</sup>
KEYNOTE 062	30	n. e. 2 (6,7)	20	n. e. 1 (5,0)	1,03 [0,09; 11,48] 0,981 <sup>b</sup>
gesamt <sup>c</sup>					2,00 [0,38; 10,50] 0,411
endokrine Erkrankungen (UE, SUE) <sup>k</sup>					
KEYNOTE 590	42	n. e. 8 (19,0)	53	n. e. 2 (3,8)	RR: 5,05 [1,13; 22,52] 0,034 <sup>l,m</sup>
KEYNOTE 062	30	n. e. 5 (16,7)	20	n. e. 0 (0)	RR: 7,45 [0,43; 127,74] 0,062 <sup>l,n</sup>
gesamt <sup>o</sup>					RR: 5,65 [1,48; 21,58] 0,011

(Fortsetzung)

- a. Hazard Ratio und Konfidenzintervall 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. Hazard Ratio und Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test
- c. Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)
- d. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- e. Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4A) vom 12. November 2021
- f. Hazard Ratio und Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-PS (0 vs. 1) mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test
- g. Eine Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)
- h. Eine Abnahme des Scores um 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)
- i. Eine Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)
- j. prädefinierte Liste von PTs unter kontinuierlicher Aktualisierung (Version 18)
- k. 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
- l. Konfidenzintervall (asymptotisch); p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach Martín Andrés & Silva Mato, 1994)
- m. KEYNOTE 590: HR 4,96 [1,05; 23,35], p-Wert 0,043; für die metaanalytische Zusammenfassung wird behelfsweise auf das RR zurückgegriffen.
- n. KEYNOTE 062: p-Wert 0,091 (basierend auf der Score-Teststatistik)
- o. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OE18 = Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer 18 items; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- b2) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

ca. 170 – 280 Patientinnen und Patienten

- 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 (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

ca. 345 – 475 Patientinnen und Patienten

- b2) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

ca. 20 – 50 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Februar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologievereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

### 4. Therapiekosten

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Cisplatin	2 284,10 €
5-Fluorouracil	2 514,30 €
Gesamt	104 512,93 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil	
Cisplatin	2 284,10 €
5-Fluorouracil	2 514,30 €
Gesamt	4 798,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022)

**Sonstige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1 235,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7 047,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</b>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7 047,00 €

- 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 (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10); Erstlinientherapie

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Cisplatin	2 284,10 €
5-Fluorouracil	2 514,30 €
Gesamt	104 512,93 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Cisplatin	2 284,10 €
Capecitabin	2 089,64 €
Gesamt	104 088,27€
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <sup>2</sup>	
Cisplatin	2 284,10 €
5-Fluorouracil	2 514,30 €
Gesamt	4 798,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
- Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil <sup>2</sup>	
Cisplatin	2 015,79 €
Docetaxel	13 742,35 €
5-Fluorouracil	2 312,46 €
Gesamt	18 070,60 €

<sup>2</sup> Es werden nur für die Wirkstoffe Cisplatin, 5-Fluorouracil und Docetaxel Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die folgenden Arzneistoffkombinationen S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin, Capecitabin + 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], 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT-Regime] geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimittelkombinationen enthalten Wirkstoffe, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €

**Sonstige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1 235,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7047,00 €
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1 235,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
<b>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</b>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer	81 €	1	17,4	1 409,40 €

	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7047,00 €
Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7 047,00 €

b2) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10); Erstlinientherapie

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Cisplatin	2 284,10 €
5-Fluorouracil	2 514,30 €
Gesamt	104 512,93 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>3</sup>	

**Sonstige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1235,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7047,00 €

<sup>3</sup> Die Arzneistoffkombinationen Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin und Trastuzumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer HER2-zielgerichteten Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer HER2-zielgerichteten Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken