

Tragende Gründe

zum 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 ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und
Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie)

Vom 5. Mai 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	18
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	20
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
2.4	Therapiekosten	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	28
4.	Verfahrensablauf	28

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. Februar 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Juni 2021 hat Keytruda die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 19. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Pembrolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 6. Mai 2021 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. November 2021 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter 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 zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- 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 für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b1) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 10); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- 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 für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie:

- HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Cisplatin, Docetaxel, Mitomycin, Nivolumab und Trastuzumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. Die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Karzinoms des Ösophagus wird wesentlich durch die Tumorphistologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) und den HER2-Status (HER2-positiv, HER2-negativ) bestimmt. Das Anwendungsgebiet umfasst zum einen die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, zum anderen das Adenokarzinom des Ösophagus sowie das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs. Für diese Behandlungssituationen werden auf Basis der vorliegenden Therapieempfehlungen und des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

- 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

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wird laut der vorliegenden Evidenz eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Kombinationschemotherapie empfohlen. Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ kann hierbei eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden, wobei insbesondere auf infusionales 5-Fluorouracil und Capecitabin abgestellt wird. Capecitabin ist in der Indikation nicht zugelassen und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In der S3-Leitlinie wird zudem darauf hingewiesen, dass ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert ist. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, wie es auch durch die Cisplatin-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgesehen ist.

In der Gesamtschau hat der G-BA für die Erstlinientherapie Erwachsener mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Laut der zugrundeliegenden Evidenz werden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und negativem HER2-Status mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Doublet- oder Triplet-Chemotherapie behandelt.

In den Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt:

- S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin,
- 5-Fluorouracil + Cisplatin,
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX],
- Capecitabin + Cisplatin [XP],
- 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).

Insgesamt stehen mit den benannten Behandlungsoptionen mehrere Therapieoptionen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs zur Verfügung. Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Docetaxel sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf.

Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe die oben genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet. Diese Wirkstoffkombinationen sind für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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

Für Patientinnen und Patienten mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus wird in den Leitlinien eine Kombinationstherapie aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-Fluorouracil 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 den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für eine HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil als geeignete Komparatoren erachtet. Diese Wirkstoffkombinationen sind für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

b1) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 10); Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

und

b1) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 10); Erstlinientherapie

Der Nutzenbewertung werden für die Patientenpopulation a) die pivotale Studie KEYNOTE 590 und für die Patientenpopulation b1) die Metaanalyse der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 zugrunde gelegt.

Studie KEYNOTE 590

Die KEYNOTE 590 ist eine laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil.

In die Studie wurden insgesamt 749 Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom), Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-PS (0 vs. 1). Die Patientinnen und Patienten dürften noch keine Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben und mussten ein HER2-negatives Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs aufweisen. Der HER2-Status der Tumoren von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus wurde in der Studie KEYNOTE 590 nicht ermittelt und ist daher unbekannt.

Der Anteil der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS \geq 10 aufweisen (Patientenpopulation a), beträgt jeweils 143 Patientinnen und Patienten im Interventions- und im Vergleichsarm. Die Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation sind mehrheitlich asiatischer Abstammung (69 %).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus oder fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS \geq 10 aufweisen (Patientenpopulation b1), beträgt 43 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 54 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Die Patientinnen und Patienten wurden in Zyklen zu 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, ärztlicher Entscheidung, Widerruf der Einwilligung oder vollständigem Ansprechen für maximal 35 Zyklen behandelt, wobei die Behandlungskomponente Cisplatin auf maximal 6 Zyklen beschränkt war. In beiden Studienarmen war eine 5-Fluorouracil-Gesamtdosis von 4000 mg/m²

Körperoberfläche/Zyklus mit einer festen Zykluslänge von 3 Wochen festgelegt. Dagegen sieht die Fachinformation von 5-Fluorouracil zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Gesamtdosis von 5000 mg/m² Körperoberfläche/Zyklus bei einer Zykluslänge von 3–4 Wochen vor, wobei eine Dosisreduktion erst bei auftretenden Nebenwirkungen vorzunehmen ist.

Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms war nicht vorgesehen.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Zudem werden in der Studie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnittes vom 2. Juli 2020 herangezogen, bei dem es sich um die finale Analyse handelt.

Studie KEYNOTE 062

Die KEYNOTE 062 ist eine dreiarmige, teilverblindete, randomisierte, multizentrische Studie, die in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Armen doppelt verblindet ist. Im Interventionsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin und im Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin behandelt. Der weitere Studienarm umfasst die Behandlung mit einer Pembrolizumab-Monotherapie und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit negativem HER2-Status eingeschlossen, welche noch keine Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten hatten.

Die 763 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 den Studienarmen zugeteilt. Dabei wurden 257 Patientinnen und Patienten dem Interventionsarm, 250 dem Vergleichsarm und 256 Patientinnen und Patienten dem Pembrolizumab-Monotherapie-Arm zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Europa/Nordamerika vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten nicht resezierbar vs. metastasiert) und Therapiestrategie (5-Fluorouracil vs. Capecitabin).

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS \geq 10 aufweisen (Patientenpopulation b1) besteht aus 30 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 20 im Kontrollarm.

Die Patientinnen und Patienten wurden in Zyklen zu drei Wochen bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, ärztlicher Entscheidung, Widerruf der Einwilligung oder vollständigem Ansprechen für maximal 35 Zyklen behandelt, wobei die Behandlungskomponente Cisplatin auf maximal 6 Zyklen beschränkt war. In beiden Studienarmen war eine 5-Fluorouracil-Gesamtdosis von 4000 mg/m² Körperoberfläche/Zyklus mit einer festen Zykluslänge von 3 Wochen festgelegt. Dagegen sieht die Fachinformation von 5-Fluorouracil zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Gesamtdosis von 5000 mg/m² Körperoberfläche/Zyklus bei einer Zykluslänge von 3–4 Wochen vor, wobei eine Dosisreduktion erst bei auftretenden Nebenwirkungen vorzunehmen ist.

Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms war nicht vorgesehen.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 062 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Zudem werden in der Studie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse vom 26. März 2019 herangezogen, bei dem es sich um die finale Analyse handelt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- 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

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 590 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wird in der Studie KEYNOTE 590 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18)

Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie KEYNOTE 590 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Ösophaguskarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OES18 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor, wobei die Angaben zur Operationalisierung zum Teil widersprüchlich waren. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich klarstellende Informationen zur Verfügung gestellt, womit die vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden.

Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö sowie für die mit dem EORTC QLQ-OES18 erhobenen Endpunkte Essen, Reflux, Schmerzen, Speichelschlucken, Mundtrockenheit, Geschmackssinn, Husten, Sprechen und Dysphagie zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hingegen liegen für die Endpunkte Schmerzen und Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) und für den Endpunkt Verschlucken (EORTC QLQ-OES18) statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil vor.

Bei dem Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30) zeigt sich dabei eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil. Für Patienten < 65 Jahre liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Die Effektmodifikationen für das Merkmal Alter zeigt sich für keine weiteren Endpunkte, weshalb die Aussagekraft der Subgruppenanalyse insgesamt als zu gering bewertet wird, um eine nach dem Merkmal Alter getrennte Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte, vor.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.1, veröffentlicht am 24. Januar 2022) und den Vorgaben der Modulvorlage des G-BA (Stand: 16. Dezember 2021) werden für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

Vor dem Hintergrund, dass die Modulvorlage (Stand: 16. Dezember 2021) zum Verfahrensstart der vorliegenden Nutzenbewertung noch nicht in Kraft getreten war und der G-BA für die EQ-5D VAS Responseschwellen von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt hat, werden für das vorliegende Verfahren die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil Vorteile in den Symptomen Schmerzen, Dyspnoe und Verschlucken.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 590 mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor, wobei die Angaben zur Operationalisierung zum Teil widersprüchlich waren. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich klarstellende Informationen zur Verfügung gestellt, womit die vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden.

Es zeigt sich lediglich für die emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil. In der Gesamtschau wird daher für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil in der Endpunktkategorie Lebensqualität kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente)

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE Auswertungen vor. Anhand der Angaben war jedoch unklar, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente handelt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer diesbezügliche klarstellende Informationen zur Verfügung gestellt, womit die vorgelegten Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente als adäquat erachtet werden.

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifischen UE

Immunvermittelte SUE

Für den Endpunkt immunvermittelte SUE (PT-Sammlung) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil vor.

Weiteren spezifischen UE

Für die weiteren spezifischen UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UE), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE), Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UE) und Gewicht erniedrigt (PT, schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil.

Für immunvermittelte schwere UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich ein Nachteil bei den immunvermittelten SUE sowie überwiegend Vorteile in den weiteren spezifischen UE.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10) liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der noch laufenden Studie wird Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil verglichen.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil. Die Verlängerung der Überlebenszeit wird in ihrem Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich auf der Grundlage des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OES18 Vorteile in den Symptomen Schmerzen, Dyspnoe sowie Verschlucken.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt kein für die Bewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich ein Nachteil bei den immunvermittelten schweren unerwünschten Ereignissen sowie überwiegend Vorteile in den weiteren spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben und weiteren Vorteilen in der Symptomatik keine Nachteile gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie KEYNOTE 590.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind aufgrund der im Studienverlauf sinkenden Rücklaufquoten mit Unsicherheiten behaftet.

Zudem wurden in die Studie KEYNOTE 590 in der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit 69 % ein hoher Anteil asiatischer Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Laut den klinischen Stellungnehmern weisen asiatische Patientinnen und Patienten u.a. eine zum Teil andere Ätiologie der Erkrankung und weniger Komorbiditäten auf. Dies führt insbesondere zu Unsicherheiten bei dem Endpunkt Gesamtüberleben. Insgesamt ist die Ergebnissicherheit für die Versorgungsrealität in Deutschland somit eingeschränkt.

In der Gesamtschau ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Hinweis eingestuft.

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin ist für das Gesamtüberleben somit nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in beiden Studien definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

In der Studie KEYNOTE 062 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18)

Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und in der Studie KEYNOTE 590 mit dem Ösophaguskarzinom-spezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-OES18 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor, wobei in Bezug auf die Auswertungen der Studie KEYNOTE 590 die Angaben zur Operationalisierung zum Teil widersprüchlich waren. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer diesbezügliche klarstellende Informationen zur Verfügung gestellt, womit die vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden.

Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö sowie für die mit dem EORTC QLQ-OES18 erhobenen Endpunkte Essen, Schmerzen, Speichelschlucken, Verschlucken, Geschmackssinn, Husten, Sprechen und Dysphagie zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hingegen liegt für den Endpunkt Reflux (EORTC QLQ-OES18) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil und für den Endpunkt Mundtrockenheit (EORTC QLQ-OES18) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin gegenüber dem Kontrollarm vor.

Bei dem Endpunkt Mundtrockenheit (EORTC QLQ-OES18) zeigt sich dabei eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil. Für Frauen liegt

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Die Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für keine weiteren Endpunkte, weshalb die Aussagekraft der Subgruppenanalyse insgesamt als zu gering bewertet wird, um eine nach dem Merkmal Geschlecht getrennte Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte, vor.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.1, veröffentlicht am 24. Januar 2022) und den Vorgaben der Modulvorlage des G-BA (Stand: 16. Dezember 2021) werden für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

Vor dem Hintergrund, dass die Modulvorlage (Stand: 16. Dezember 2021) zum Verfahrensstart der vorliegenden Nutzenbewertung noch nicht in Kraft getreten war und der G-BA für die EQ-5D VAS Responseschwellen von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt hat, werden für das vorliegende Verfahren die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergeben sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil in dem Symptom Reflux und ein Nachteil in dem Symptom Mundtrockenheit, sodass in der Gesamtschau kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt wird.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor, wobei in Bezug auf die Auswertungen der Studie KEYNOTE 590 die Angaben zur Operationalisierung zum Teil widersprüchlich waren. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer diesbezügliche klarstellende Informationen zur Verfügung gestellt, womit die vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden.

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, womit für die Lebensqualität somit weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin festgestellt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Bei nahezu allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente)

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE Auswertungen vor. Anhand der Angaben war jedoch unklar, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente handelt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer diesbezügliche klarstellende Informationen zur Verfügung gestellt, womit die vorgelegten Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente als adäquat erachtet werden.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

Spezifischen UE

Immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE

Für immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Weiteren spezifischen UE

Für Endokrine Erkrankungen (SOC, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin einen moderaten Nachteil für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE und im Detail einen Nachteil bei einem spezifischen UE.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10) liegen die metaanalytischen

Ergebnisse der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In den Studien wird Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin mit Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie nicht belegt.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin ein Nachteil für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und im Detail einen Nachteil bei einem spezifischen unerwünschten Ereignis feststellen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten liegt für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin ein moderater Nachteil bei den Nebenwirkungen für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor. Der Nachteil erreicht jedoch nicht ein Ausmaß, welches einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Im Ergebnis wird vom G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„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.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

- 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

- b1) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 10); Erstlinientherapie

- 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

Patientengruppe a)

Für diese Patientengruppe liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die Bewertung basiert auf der Studie KEYNOTE 590, in der Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil mit Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil verglichen wird. Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil. Die Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil Vorteile in der Krankheitssymptomatik.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen liegt kein für die Bewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund der im Studienverlauf sinkenden Rücklaufquoten für die patientenberichteten Endpunkte und dem mit 69 % hohen Anteil asiatischer Patientinnen und Patienten in der Patientengruppe a). Die Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil fest.

Patientengruppe b1)

Für diese Patientengruppe liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die Bewertung basiert auf den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, in denen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin mit Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin verglichen wird. Die Vergleichstherapie in der Studie stellt eine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe dar.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin ein moderater Nachteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen feststellen. Dieser erreicht jedoch nicht ein Ausmaß, welches einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Patientengruppe b2)

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen stellt eine Unterschätzung dar.

Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem Karzinom, 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.

2.3 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

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 Onkologie-Vereinbarung 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a), b1) und b2)				
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Patientenpopulation b1)				
Pembrolizumab + Cisplatin + Capecitabin				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1-14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + 5-Fluorouracil				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
Patientenpopulation b1)				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ² - Cisplatin + 5-Fluorouracil				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
Therapie nach ärztlicher Maßgabe - Cisplatin + Docetaxel + 5-Fluorouracil ²				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage	17,4	1	17,4

² 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
	Zyklus			
Docetaxel	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
Patientenpopulation b2)				
HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a), b1) und b2)					
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Cisplatin	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil	800 mg/m ² = 1 520 mg	1520 mg	2 x 1 000 mg	87	174 x 1 000 mg
Patientenpopulation b1)					
Pembrolizumab + Cisplatin + Capecitabin					

³ 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 mg x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 mg x 100 mg
Cisplatin	80 mg/m ²	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
Capecitabin	1 000 mg/m ² = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil	800 mg/m ² = 1 520 mg	1 520 mg	2 x 1 000 mg	87	174 x 1 000 mg
Patientenpopulation b1)					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ² - Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil	800 mg/m ² = 1 520 mg	1 520 mg	2 x 1 000 mg	87	174 x 1 000 mg
Therapie nach ärztlicher Maßgabe - Cisplatin + Docetaxel + 5-Fluorouracil ²					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 140 mg + 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 140 mg + 17,4 x 20 mg
5-Fluorouracil	750 mg/m ² = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg	87	87 x 1 000 mg + 87 x 500 mg
Patientenpopulation b2)					
HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge- schrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a), b1) und b2)					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Cisplatin 10 mg	10 ml IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
5-Fluorouracil 1 000 mg ⁴	20 ml ILO	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
Patientenpopulation b1)					

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Cisplatin 10 mg	10 ml IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Capecitabin 150 mg ⁴	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,94 €
Capecitabin 500 mg ⁴	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin 10 mg	10 ml IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Docetaxel 20 mg	1 ml IFK	112,43 €	1,77 €	4,80 €	105,86 €
Docetaxel 140 mg	7 ml IFK	719,30 €	1,77 €	33,60 €	683,93 €
5-Fluorouracil 500 mg	10 ml IIL	14,13 €	1,77 €	0,23 €	12,13 €
5-Fluorouracil 1 000 mg	20 ml IIL	16,64 €	1,77 €	0,62 €	14,45 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat, IIL = Injektions-/Infusionslösung, ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrisierung/Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € - 263,11 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. November 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 28. März 2022 statt.

Mit Schreiben vom 29. März 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. April 2022 übermittelt. Am 25. April 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version des Addendums des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 25. April 2022 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 14. April 2022.

Am 1. April 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 1. April 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 11. Februar 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. April 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	23. März 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. April 2022 21. April 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken