



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Pembrolizumab

Vom 5. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	28
4.	Verfahrensablauf.....	28
5.	Beschluss	30
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	59
B.	Bewertungsverfahren	79
1.	Bewertungsgrundlagen	79
2.	Bewertungsentscheidung.....	79
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
2.2	Nutzenbewertung	79
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	80
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	81
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	86
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	87
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	87
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	89
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	89
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	135

5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA.....	148
5.4	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	154
5.5	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	159
5.6	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller.....	164
5.7	Stellungnahme AIO, DEGRO, DGHO, DGVS.....	169
D.	Anlagen.....	215
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	215
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	226

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 vorgetragenen 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-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 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

- 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

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

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 Tumorhistologie (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 resezierbaren 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 dreiarmlige, 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 krebspezifischen 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 \geq 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-basierter 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, randomisiertem, 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 krebsspezifischen 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 krebspezifischen 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 Adenokarzinom 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
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				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
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 Zyklus	17,4	1	17,4
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:

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.

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
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					
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

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
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					
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)					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	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 €
5-Fluorouracil 1 000 mg ⁴	20 ml ILO	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
Patientenpopulation b1)					
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-Tabax: 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

⁴ Festbetrag

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

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

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 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) 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 27.05.2022 B2

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:¹

- 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

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 \geq 10)

¹ 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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	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
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^d					
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)					
Schmerzen					
	138	6,6	136	3,2	0,60

		[4,1; 8,4] 71 (51,4)		[2,4; 3,8] 87 (64,0)	[0,44; 0,84] 0,002 AD: + 3,4 Monate
Dyspnoe					
	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 Monate
Schlaflosigkeit					
	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
Appetitverlust					
	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
Verstopfung					
	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
Diarrhö					
	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
Symptomatik (EORTC QLQ-OES18)^d					
Essen					
	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
Reflux ^e					
	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
Schmerzen					
	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)

Speichelschlucken					
	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
Verschlucken					

	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
Mundtrockenheit					
	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
Geschmackssinn					
	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
Husten					
	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
Sprechen					
	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
Dysphagie ^e					
	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
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Zeit bis zur ersten Verschlechterung^e					
≥ 7 Punkte					
	139	2,7 [2,0; 3,5] 96 (69,1)	134	2,8 [2,1; 3,5] 88 (65,7)	1,08 [0,80; 1,44] 0,626
≥ 10 Punkte					
	139	2,8 [2,1; 3,9] 93 (66,9)	134	2,9 [2,2; 3,6] 85 (63,4)	1,03 [0,76; 1,38] 0,857

(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]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute

		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Differenz (AD) ^b
Lebensqualität EORTC QLQ-C30^f					
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 ^g
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	143	0,4 [0,3; 0,4] 143 (100,0)	140	0,4 [0,4; 0,6] 140 (100,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	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
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	143	n. e. 36 (25,2)	140	n. e. [46,4; n. b.] 37 (26,4)	0,88 [0,55; 1,39] 0,571
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte SUE (PT-Sammlung) ^h					
	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) ^h					
	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-,	143	n. e. [55,6; n. b.]	140	53,1 [34,1; n. b.]	0,41 [0,25; 0,67]

Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen (SOC, UEs)		27 (18,9)		44 (31,4)	< 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 ≥ 10 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 ≥ 10 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
Gesamtüberleben					
KEYNOTE 590	43	12,1 [9,6; 18,7] 30 (69,8)	54	10,7 [8,2; 15,3] 44 (81,5)	0,83 [0,52; 1,34] 0,447 ^a
KEYNOTE 062	30	11,8 [9,1; 17,2] 24 (80,0)	20	10,4 [6,5; 18,5] 16 (80,0)	0,95 [0,50; 1,78] 0,866 ^b
gesamt ^c					0,87 [0,60; 1,27] 0,476

Morbidität

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) ^d
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
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 ^f 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 ^b

(Fortsetzung)

Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^g
Fatigue

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 ^a
KEYNOTE 062	28	1,4 [1,0; 2,3] 24 (85,7)	20	0,8 [0,7; 3,0] 15 (75,0)	0,84 [0,44; 1,61] 0,597 ^b
gesamt ^c					0,86 [0,58; 1,29] 0,475
Übelkeit und Erbrechen					
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 ^a
KEYNOTE 062	28	1,9 [0,8; 5,3] 19 (67,9)	20	1,4 [0,7; 1,6] 17 (85,0)	0,56 [0,29; 1,08] 0,085 ^b
gesamt ^c					0,75 [0,50; 1,14] 0,174
Schmerzen					
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 ^a
KEYNOTE 062	28	6,5 [2,4; 8,8] 16 (57,1)	20	3,3 [1,5; n. b.] 12 (60,0)	0,80 [0,38; 1,69] 0,551 ^b
gesamt ^c					0,98 [0,62; 1,55] 0,929
Dyspnoe					
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 ^a
KEYNOTE 062	28	8,6 [4,4; n. b.] 12 (42,9)	20	2,6 [0,8; 6,0] 13 (65,0)	0,43 [0,19; 0,94] 0,035 ^b AD = + 6,0 Monate
gesamt ^c					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 ^a

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 ^b
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 ^a
KEYNOTE 062	28	5,8 [1,4; 10,2] 18 (64,3)	20	3,4 [1,5; 6,0] 13 (65,0)	0,65 [0,31; 1,37] 0,257 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	3,0 [1,4; n. b.] 15 (53,6)	20	3,2 [1,4; 6,1] 14 (70,0)	0,76 [0,36; 1,57] 0,454 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	4,4 [1,4; n. b.] 15 (53,6)	20	n. e. [0,7; n. b.] 9 (45,0)	1,04 [0,45; 2,38] 0,924 ^b
gesamt ^c					1,12 [0,70; 1,82] 0,631

(Fortsetzung)

Symptomatik (EORTC QLQ-OES18)^g					
Essen					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Reflux					

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 ^a AD: + 10,1 Monate
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Schmerzen					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Speichelschlucken					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Verschlucken					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Mundtrockenheit					
KEYNOTE 590	41	1,7 [1,4; 3,5] 28 (68,3)	47	3,4 [1,6; n. b.] 23 (48,9)	a) 1,81 b) [1,00; 3,27] 0,048 ^a AD: - 1,7 Monate
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Geschmackssinn					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				

(Fortsetzung)

Husten					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Sprechen					
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 ^a

KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Dysphagie					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Zeit bis zur ersten Verschlechterung^h					
≥ 7 Punkte					
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 ^a
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 ^b
gesamt ^c					0,90 [0,58; 1,40] 0,652
≥ 10 Punkte					
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 ^a
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 ^b
gesamt ^c					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) ^d
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur ersten Verschlechterungⁱ					

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 ^a
KEYNOTE 062	28	8,3 [2,4; 10,2] 16 (57,1)	20	2,4 [1,4; 7,4] 13 (65,0)	0,59 [0,28; 1,26] 0,176 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	4,2 [1,4; 5,9] 21 (75,0)	20	1,4 [0,8; 2,2] 15 (75,0)	0,60 [0,31; 1,17] 0,136 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	2,1 [1,4; 5,1] 23 (82,1)	20	2,2 [0,7; n. b.] 13 (65,0)	1,10 [0,56; 2,17] 0,785 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	5,9 [1,4; n. b.] 15 (53,6)	20	6,1 [1,4; n. b.] 8 (40,0)	1,21 [0,51; 2,85] 0,670 ^b
gesamt ^c					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 ^a

KEYNOTE 062	28	3,4 [1,4; 9,7] 17 (60,7)	20	1,5 [0,7; n. b.] 12 (60,0)	0,75 [0,35; 1,57] 0,442 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	4,4 [1,6; n. b.] 16 (57,1)	20	1,9 [1,0; 4,7] 15 (75,0)	0,62 [0,31; 1,27] 0,191 ^b
gesamt ^c					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) ^d
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
KEYNOTE 590	42	0,4 [0,3; 0,4] 42 (100,0)	53	0,3 [0,3; 0,7] 52 (98,1)	–
KEYNOTE 062	30	0,3 [0,3; 0,6] 30 (100,0)	20	0,6 [0,1; 1,0] 19 (95,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
KEYNOTE 590	42	15,6 [8,0; 27,9] 28 (66,7)	53	31,1 [17,1; 60,3] 30 (56,6)	1,34 [0,80; 2,26] 0,266 ^b
KEYNOTE 062	30	11,6 [2,1; n. b.] 19 (63,3)	20	36,7 [5,6; n. b.] 9 (45,0)	1,64 [0,74; 3,64] 0,220 ^b
gesamt ^c					1,42 [0,92; 2,20] 0,112
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
KEYNOTE 590	42	4,7 [2,4; 7,4] 37 (88,1)	53	6,3 [3,9; 11,6] 44 (83,0)	1,14 [0,73; 1,77] 0,567 ^b
KEYNOTE 062	30	5,4 [3,0; 9,0] 26 (86,7)	20	5,6 [1,1; 29,4] 15 (75,0)	1,31 [0,69; 2,49] 0,407 ^b
gesamt ^c					1,19 [0,83; 1,72] 0,344

(Fortsetzung)

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
KEYNOTE 590	42	n. e. 10 (23,8)	53	n. e. 3 (5,7)	4,35 [1,20; 15,82] 0,025 ^b
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 ^b
gesamt ^c					2,68 [1,14; 6,32] 0,024
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte SUE (PT-Sammlung) ^j					
KEYNOTE 590	42	n. e. 3 (7,1)	53	n. e. 1 (1,9)	3,88 [0,40; 37,33] 0,240 ^b
KEYNOTE 062	30	n. e. 2 (6,7)	20	n. e. 1 (5,0)	1,19 [0,11; 13,20] 0,886 ^b
gesamt ^c					2,22 [0,43; 11,51] 0,343
immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung) ^j					
KEYNOTE 590	42	n. e. 3 (7,1)	53	n. e. 1 (1,9)	3,59 [0,37; 34,57] 0,268 ^b
KEYNOTE 062	30	n. e. 2 (6,7)	20	n. e. 1 (5,0)	1,03 [0,09; 11,48] 0,981 ^b
gesamt ^c					2,00 [0,38; 10,50] 0,411
endokrine Erkrankungen (UE, SUE) ^k					
KEYNOTE 590	42	n. e. 8 (19,0)	53	n. e. 2 (3,8)	RR: 5,05 [1,13; 22,52] 0,034 ^{l,m}
KEYNOTE 062	30	n. e. 5 (16,7)	20	n. e. 0 (0)	RR: 7,45 [0,43; 127,74] 0,062 ^{l,n}
gesamt ^o					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 ≥ 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 ≥ 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-OES18 = 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

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.

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 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 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

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 € - 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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil					
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 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
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 ²	
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 ²	
Cisplatin	2 015,79 €
Docetaxel	13 742,35 €
5-Fluorouracil	2 312,46 €
Gesamt	18 070,60 €
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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1 235,40 €

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.

	monoklonalen Antikörpern				
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 €
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin					
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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil					
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 €
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) \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:	
HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³	

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 €

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.

5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7047,00 €
----------------	---	------	---	----	-----------

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 veröffentlicht.

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

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 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) 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 Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

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

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 ≥ 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) ≥ 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) ≥ 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) ≥ 10); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- 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

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 \geq 10)

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	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] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^c	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

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



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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^d					
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
Schmerzen					
	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 Monate
Dyspnoe					
	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 Monate
Schlaflosigkeit					
	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
Appetitverlust					
	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
Verstopfung					
	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
Diarrhö					
	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
Symptomatik (EORTC QLQ-OES18)^d					
Essen					
	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
Reflux^e					
	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



Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Schmerzen					
	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
Speichelschlucken					
	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
Verschlucken					
	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
Mundtrockenheit					
	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
Geschmackssinn					
	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
Husten					
	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
Sprechen					
	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
Dysphagie^e					
	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
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Zeit bis zur ersten Verschlechterung^e					
≥ 7 Punkte					
	139	2,7 [2,0; 3,5] 96 (69,1)	134	2,8 [2,1; 3,5] 88 (65,7)	1,08 [0,80; 1,44] 0,626
≥ 10 Punkte					
	139	2,8 [2,1; 3,9] 93 (66,9)	134	2,9 [2,2; 3,6] 85 (63,4)	1,03 [0,76; 1,38] 0,857



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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b

Lebensqualität EORTC QLQ-C30^f

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
--	-----	--------------------------------	-----	--------------------------------	-------------------------------

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 ^g

Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)

	143	0,4 [0,3; 0,4] 143 (100,0)	140	0,4 [0,4; 0,6] 140 (100,0)	–
--	-----	----------------------------------	-----	----------------------------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	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
--	-----	-----------------------------------	-----	-----------------------------------	-------------------------------



Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3)					
	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
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	143	n. e. 36 (25,2)	140	n. e. [46,4; n. b.] 37 (26,4)	0,88 [0,55; 1,39] 0,571
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte SUE (PT-Sammlung)^h					
	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)^h					
	143	n. e. 12 (8,4)	140	n. e. 3 (2,1)	3,30 [0,93; 11,77] 0,065
weitere spezifische UE					
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochenerkran- kungen (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 Verab- reichungsort (SOC, SUE)	143	n. e. 2 (1,4)	140	n. e. 15 (10,7)	0,11 [0,02; 0,47] 0,003
Thrombozytenzahl 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

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 Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

c Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4A) vom 12. November 2021

d Eine Zunahme des Scores um \geq 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)

e Eine Abnahme des Scores um 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)

f Eine Abnahme des Scores um \geq 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)

g Hazard Ratio und Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test

h prädefinierte Liste von PTs unter kontinuierlicher Aktualisierung (Version 18)

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



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 Therapieabbrüchen 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
Gesamtüberleben					
KEYNOTE 590	43	12,1 [9,6; 18,7] 30 (69,8)	54	10,7 [8,2; 15,3] 44 (81,5)	0,83 [0,52; 1,34] 0,447 ^a
KEYNOTE 062	30	11,8 [9,1; 17,2] 24 (80,0)	20	10,4 [6,5; 18,5] 16 (80,0)	0,95 [0,50; 1,78] 0,866 ^b
gesamt ^c					0,87 [0,60; 1,27] 0,476



Morbidität

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) ^d
Progressionsfreies Überleben (PFS)^o					
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 ^f 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 ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur ersten Verschlechterung^o					
Fatigue					
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 ^a
KEYNOTE 062	28	1,4 [1,0; 2,3] 24 (85,7)	20	0,8 [0,7; 3,0] 15 (75,0)	0,84 [0,44; 1,61] 0,597 ^b
gesamt ^c					0,86 [0,58; 1,29] 0,475
Übelkeit und Erbrechen					
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 ^a
KEYNOTE 062	28	1,9 [0,8; 5,3] 19 (67,9)	20	1,4 [0,7; 1,6] 17 (85,0)	0,56 [0,29; 1,08] 0,085 ^b
gesamt ^c					0,75 [0,50; 1,14] 0,174
Schmerzen					
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 ^a
KEYNOTE 062	28	6,5 [2,4; 8,8] 16 (57,1)	20	3,3 [1,5; n. b.] 12 (60,0)	0,80 [0,38; 1,69] 0,551 ^b
gesamt ^c					0,98 [0,62; 1,55] 0,929
Dyspnoe					
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 ^a



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) ^d
KEYNOTE 062	28	8,6 [4,4; n. b.] 12 (42,9)	20	2,6 [0,8; 6,0] 13 (65,0)	0,43 [0,19; 0,94] 0,035 ^b AD = + 6,0 Monate
gesamt ^c					0,71 [0,43; 1,16] 0,169
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 ^a
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 ^b
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 ^a
KEYNOTE 062	28	5,8 [1,4; 10,2] 18 (64,3)	20	3,4 [1,5; 6,0] 13 (65,0)	0,65 [0,31; 1,37] 0,257 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	3,0 [1,4; n. b.] 15 (53,6)	20	3,2 [1,4; 6,1] 14 (70,0)	0,76 [0,36; 1,57] 0,454 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	4,4 [1,4; n. b.] 15 (53,6)	20	n. e. [0,7; n. b.] 9 (45,0)	1,04 [0,45; 2,38] 0,924 ^b
gesamt ^c					1,12 [0,70; 1,82] 0,631



Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-OES18) ^a					
Essen					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Reflux					
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 ^a AD: + 10,1 Monate
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Schmerzen					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Speichelschlucken					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Verschlucken					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Mundtrockenheit					
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 ^a AD: - 1,7 Monate
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				
Geschmackssinn					
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 ^a
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>				



Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^d	
Husten						
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 ^a	
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>					
Sprechen						
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 ^a	
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>					
Dysphagie						
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 ^a	
KEYNOTE 062	<i>Instrument nicht erhoben</i>					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Zeit bis zur ersten Verschlechterung^h						
≥ 7 Punkte						
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 ^a	
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 ^b	
gesamt ^c						0,90 [0,58; 1,40] 0,652
≥ 10 Punkte						
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 ^a	
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 ^b	
gesamt ^c						0,98 [0,62; 1,55] 0,922



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) ^d
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur ersten Verschlechterung^l					
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 ^a
KEYNOTE 062	28	8,3 [2,4; 10,2] 16 (57,1)	20	2,4 [1,4; 7,4] 13 (65,0)	0,59 [0,28; 1,26] 0,176 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	4,2 [1,4; 5,9] 21 (75,0)	20	1,4 [0,8; 2,2] 15 (75,0)	0,60 [0,31; 1,17] 0,136 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	2,1 [1,4; 5,1] 23 (82,1)	20	2,2 [0,7; n. b.] 13 (65,0)	1,10 [0,56; 2,17] 0,785 ^b
gesamt ^c					1,07 [0,70; 1,63] 0,757
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 ^a
KEYNOTE 062	28	5,9 [1,4; n. b.] 15 (53,6)	20	6,1 [1,4; n. b.] 8 (40,0)	1,21 [0,51; 2,85] 0,670 ^b
gesamt ^c					1,30 [0,79; 2,12] 0,304



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) ^d
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 ^a
KEYNOTE 062	28	3,4 [1,4; 9,7] 17 (60,7)	20	1,5 [0,7; n. b.] 12 (60,0)	0,75 [0,35; 1,57] 0,442 ^b
gesamt ^c					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 ^a
KEYNOTE 062	28	4,4 [1,6; n. b.] 16 (57,1)	20	1,9 [1,0; 4,7] 15 (75,0)	0,62 [0,31; 1,27] 0,191 ^b
gesamt ^c					0,80 [0,52; 1,24] 0,322
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) ^d
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
KEYNOTE 590	42	0,4 [0,3; 0,4] 42 (100,0)	53	0,3 [0,3; 0,7] 52 (98,1)	–
KEYNOTE 062	30	0,3 [0,3; 0,6] 30 (100,0)	20	0,6 [0,1; 1,0] 19 (95,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
KEYNOTE 590	42	15,6 [8,0; 27,9] 28 (66,7)	53	31,1 [17,1; 60,3] 30 (56,6)	1,34 [0,80; 2,26] 0,266 ^b
KEYNOTE 062	30	11,6 [2,1; n. b.] 19 (63,3)	20	36,7 [5,6; n. b.] 9 (45,0)	1,64 [0,74; 3,64] 0,220 ^b
gesamt ^c					1,42 [0,92; 2,20] 0,112



Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^d
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
KEYNOTE 590	42	4,7 [2,4; 7,4] 37 (88,1)	53	6,3 [3,9; 11,6] 44 (83,0)	1,14 [0,73; 1,77] 0,567 ^b
KEYNOTE 062	30	5,4 [3,0; 9,0] 26 (86,7)	20	5,6 [1,1; 29,4] 15 (75,0)	1,31 [0,69; 2,49] 0,407 ^b
gesamt ^c					1,19 [0,83; 1,72] 0,344
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
KEYNOTE 590	42	n. e. 10 (23,8)	53	n. e. 3 (5,7)	4,35 [1,20; 15,82] 0,025 ^b
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 ^b
gesamt ^c					2,68 [1,14; 6,32] 0,024
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte SUE (PT-Sammlung)^j					
KEYNOTE 590	42	n. e. 3 (7,1)	53	n. e. 1 (1,9)	3,88 [0,40; 37,33] 0,240 ^b
KEYNOTE 062	30	n. e. 2 (6,7)	20	n. e. 1 (5,0)	1,19 [0,11; 13,20] 0,886 ^b
gesamt ^c					2,22 [0,43; 11,51] 0,343
immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung)^j					
KEYNOTE 590	42	n. e. 3 (7,1)	53	n. e. 1 (1,9)	3,59 [0,37; 34,57] 0,268 ^b
KEYNOTE 062	30	n. e. 2 (6,7)	20	n. e. 1 (5,0)	1,03 [0,09; 11,48] 0,981 ^b
gesamt ^c					2,00 [0,38; 10,50] 0,411



Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil/ Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^d
endokrine Erkrankungen (UE, SUE) ^k					
KEYNOTE 590	42	n. e. 8 (19,0)	53	n. e. 2 (3,8)	RR: 5,05 [1,13; 22,52] 0,034 ^{l, m}
KEYNOTE 062	30	n. e. 5 (16,7)	20	n. e. 0 (0)	RR: 7,45 [0,43; 127,74] 0,062 ^{l, n}
gesamt ^o					RR: 5,65 [1,48; 21,58] 0,011

- 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 ≥ 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 ≥ 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-OES18 = 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) ≥ 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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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) ≥ 10); Erstlinientherapie
ca. 170 bis 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) ≥ 10); Erstlinientherapie
ca. 345 bis 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) ≥ 10); Erstlinientherapie
ca. 20 bis 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

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.

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) ≥ 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 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil	
Cisplatin	2 284,10 €
5-Fluorouracil	2 514,30 €
Gesamt	4 798,40 €
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
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 € – 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 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
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 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe – Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ²	
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 ²	
Cisplatin	2 015,79 €
Docetaxel	13 742,35 €
5-Fluorouracil	2 312,46 €
Gesamt	18 070,60 €
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
--------------------------	------------------	-----------------	----------------	-------------------------------------	-------------------------------------

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 € – 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 €

Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin

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 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

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 €

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 + Folsäure [FLO und FOLFOX], Capecitabin + Oxaliplatin, infusionales 5-Fluorouracil + Folsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF], 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 5-Fluorouracil + Folsäure + 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	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
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) \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:

HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe³

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 € – 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 €

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.



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 veröffentlicht.

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 14. April 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Karzinome des Ösophagus (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-11-15-D-751)

Modul 1

(pdf 761,47 kB)

Modul 2

(pdf 627,10 kB)

Modul 3

(pdf 2,22 MB)

Modul 4

(pdf 18,05 MB)

Modul 4 Anhang 4-G

(pdf 12,37 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/756/>

15.02.2022 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 3,05 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin - und Fluoropyrimidin-basierten Chemo-therapie 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.

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

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

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 für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

- 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 Cisplatin und 5-Fluorouracil:

- HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zu Patientenpopulation b1)

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP],

5-Fluorouracil + Cisplatin,

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX],

Capecitabin + Oxaliplatin,

infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF],

Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX],

Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX],

Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF],

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder ...)
Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF],

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin,

infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT-Regime].

zu Patientenpopulation b2)

Im Rahmen der HER2-zielgerichteten Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-Fluorouracil als ein geeigneter Komparator erachtet.

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Stand der Information: Juni 2021

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 2,79 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 28.03.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V **Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **09.03.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2021-11-15-D-751*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 28.03.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. März 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pembrolizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GmbH	09.03.2022
Roche Pharma AG	25.02.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	08.03.2022
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	08.03.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	09.03.2022
Novartis Pharma GmbH	09.03.2022
AIO, DEGRO, DGHO, DGVS	10.03.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Anja Rettelbach	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Dr. Julia Pointner	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Stephan Kruger	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Dr. Natalie Steck	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Dr. Martin Sebastian Schwaderer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Hartmut Buhck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA						
Anna Lieb	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Jörg Mathes	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Dr. Robert Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Tina Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						
Paul Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Novartis Pharma GmbH						
Dr. Julius Gräsel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ivana Schuh	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AIO, DEGRO, DGHO, DGVS						
Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Markus Möhler	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	09. März 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab auf Basis der nutzenbewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 590 für die beiden Populationen A und B1</p> <p>Für das hier bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Pembrolizumab („KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) angezeigt“) wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratung drei Teilpopulationen mit jeweiliger zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:</p> <p>A) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), Erstlinientherapie: Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU)</p> <p>B1) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), Erstlinientherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes</p> <p>B2) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:</p> <p>- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p><u>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) ≥ 10); Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin:</p> <p>- Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p><u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie:</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(CPS \geq 10), Erstlinientherapie: HER2-zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes</p> <p>MSD folgt dieser Aufteilung grundsätzlich und beschreibt die Umsetzung in den Modulen 3 und 4 im Dossier.</p> <p>In der nutzenbewertungsrelevanten Phase-III Studie KEYNOTE 590 wurden sowohl Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen als auch mit Adenokarzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs untersucht. In der Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU gegenüber Placebo + Cisplatin + 5-FU verglichen.</p> <p>Das entspricht aus Sicht von MSD einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA benannten zVT in zwei Teilpopulationen: A) Plattenepithelzellkarzinome des Ösophagus und B1) HER2-negative Adenokarzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs.</p> <p>Für die zuletzt genannte Population B1 bestimmte der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT, darunter sind verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Chemotherapien genannt: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-FU + Cisplatin, 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX], Capecitabin + Oxaliplatin, infusionales 5-FU + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-FU [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-FU [DCF], 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT-Regime].</p>	<p>- HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO: zu 4:</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der G-BA Beratung wurde für die Umsetzung der zVT in der Teilpopulation B1 festgehalten: „Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.</p> <p>Die Standardtherapien sowohl für Plattenepithelkarzinome als auch HER2-negative Adenokarzinome des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs bestehen aus einer Zweifachkombination mit Platin- und Fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapien (1, 2). Nur bei Patienten mit hohem Remissionsdruck werden Dreifachkombinationen in Betracht gezogen. Somit werden Plattenepithelkarzinome des Ösophagus und Adenokarzinome des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs unter Berücksichtigung der gleichen Therapieoptionen behandelt, und die Kombination aus Cisplatin und 5-FU ist eine akzeptierte und eingesetzte Kombination für beide Tumorhistologien.</p> <p>Neben der Vergleichbarkeit der in der Praxis eingesetzten Therapien sprechen weitere Gründe für eine gemeinsame Betrachtung der Gesamtpopulation in der Studie KEYNOTE 590 für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab.</p> <p>So stellen sowohl bei Plattenepithelkarzinomen als auch bei Adenokarzinomen des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs Dysphagie und Gewichtsverlust die dominierenden Symptome dar (1). Auch die Häufigkeit des Vorkommens des Biomarkers PD-L1 unterscheidet sich nicht zwischen den Tumorhistologien. So wiesen in der Studie KEYNOTE 590 ca. 52 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ca. 48 % der Patienten mit</p>	<p>Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p><u>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</u></p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Adenokarzinom des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs einen PD-L1 Status CPS ≥ 10 auf. Auch die Überlebensperspektiven unter der bisherigen Standardtherapie sind für Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs ähnlich und das mediane Überleben liegt für beide Tumorhistologien bei ca. 9 – 11 Monaten (3). Auch in anderen großen Phase-III-Studien wie z.B. der REAL-2-Studie erfolgte daher eine gemeinsame Betrachtung der beiden Tumorhistologien (3).</p> <p>Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 zeigen für beide Tumorhistologien in die gleiche Richtung zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU im Vergleich zur zVT beim Endpunkt Gesamtüberleben. Die Ergebnisse aus der entsprechenden Subgruppenanalyse zeigen, dass das Merkmal Histologie kein relevanter Effektmodifikator für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Aus den genannten Gründen ist es aus Sicht von MSD sachgerecht, die Gesamtstudienresultate der Studie KEYNOTE 590 zur Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Teilpopulationen A und B1 heranzuziehen und in der Gesamtschau basierend auf den guten Ergebnissen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	<p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>• infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ösophagus mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS \geq 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>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.</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:</p> <p><u>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</u></p> <p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p><u>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</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p><u>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</u> und</p> <p><u>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</u></p> <p>Der Nutzenbewertung werden für die Patientenpopulation a) die pivotale Studie KEYNOTE 590 und für die Patientenpopulation b1) die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Metaanalyse der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 zugrunde gelegt.</p> <p>Studie KEYNOTE 590</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus oder fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS ≥ 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 $4000 \text{ mg/m}^2 \cdot 9 \text{ Körperoberfläche/Zyklus}$ mit einer festen Zykluslänge von 3 Wochen festgelegt. Dagegen sieht die Fachinformation von 5-Fluorouracil zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Gesamtdosis von $5000 \text{ mg/m}^2 \text{ Körperoberfläche/Zyklus}$ 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.</p> <p>Studie KEYNOTE 062</p> <p>Die KEYNOTE 062 ist eine dreiarmlige, teilverblindete, randomisierte, multizentrische Studie, die in den für die Nutzenbewertung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 ≥ 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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. 10 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.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>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</u></p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von 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 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10) liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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. 14 Im Ergebnis stellt der G-BA für 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 (CPS \geq 10) einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil fest.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aussagesicherheit</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisiertem, 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.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>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-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 10) liegen die metaanalytischen 18 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-basierter 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>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</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Zeilen, ab Zeile 29, S. 7, Zeilen 1-7	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG reduziert die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE 590 aufgrund von Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung. Es könnten maximal Anhaltspunkte beim Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Konkret war die Behandlung mit Cisplatin in beiden Studienarmen der Studie KEYNOTE 590 auf 6 Zyklen beschränkt.</p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass es laut Fachinformation und den aktuellen nationalen Leitlinien keine Angaben zur Dauer einer Behandlung mit Cisplatin gäbe. Daher bestünde Unsicherheit bezüglich der Frage, ob für die Patientinnen und Patienten gegebenenfalls weitere Zyklen einer Behandlung mit Cisplatin infrage gekommen wären.</p> <p>Weiterhin bestünde laut IQWiG eine Abweichung der in der Studie KEYNOTE 590 eingesetzten Dosierung von 5-FU von der zugelassenen Dosierung für das Ösophaguskarzinom. In der Studie KEYNOTE 590 war in beiden Studienarmen eine Gesamtdosis von 4000 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Zyklus vorgesehen, beispielsweise in Form einer Dosis von 800 mg/m² KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 oder 1000 mg/m² KOF/Tag an den Tagen 1 bis 4 eines 3-wöchigen Zyklus.</p>	<p>Studie KEYNOTE 590</p> <p>[...]</p> <p>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 9 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.</p> <p>[...]</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisiertem, multizentrischen, kontrollierten</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dagegen sähe die Fachinformation von 5-FU zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Dosis von 1000 mg/m² KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 eines 3- bis 4-wöchigen Zyklus vor. Dies entspräche somit einer Gesamtdosis von 5000 mg/m² KOF/Zyklus. Es wäre unklar, inwieweit sich diese Abweichung auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirken würde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die palliative Behandlung des Ösophaguskarzinoms existieren eine Reihe an möglichen Therapieschemata (1). Die in der Studie KEYNOTE 590 eingesetzten Behandlungs- und Dosierungsschemata lassen sich aus großen randomisierten Phase-III-Studien ableiten. Wie unten im Detail aufgeführt, bilden diese Studien auch die Grundlage für Therapieempfehlungen in der S3-Leitlinie zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen (1). Patienten in der Studie KEYNOTE 590 waren adäquat und entsprechend der im deutschen Versorgungsalltag angewendeten Dosierungs- und Applikationsschemata für die Chemotherapien behandelt. Aus Sicht von MSD ist eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Studie KEYNOTE 590 sowohl als solche, als auch auf Endpunktebene nicht sachgerecht. Für die Beurteilung des Zusatznutzens lassen sich aus Sicht von MSD Hinweise ableiten.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Die wiederholte Gabe von Cisplatin kann zu spezifischen und zum Teil irreversiblen Nebenwirkungen wie einer Einschränkung von Nierenfunktion und Hörvermögen sowie einer Schädigung des peripheren Nervensystems führen (4). Eine Beschränkung der Anzahl der verabreichten Cisplatin-Zyklen erscheint vor diesem Hintergrund sinnvoll.</p> <p>Für das Ösophaguskarzinom enthalten weder die Fachinformation noch die nationalen Leitlinien genaue Angaben zu Dosierung, Zykluslänge oder Anzahl der Zyklen einer Cisplatin-haltigen Kombinationstherapie. Die Nennung von Cisplatin als eine Standardtherapieoption des Ösophaguskarzinoms wird in der Leitlinie auf Basis von unterschiedlichen Phase-III-Studien getroffen. Hierbei sind insgesamt sieben Studien erwähnt, in denen Cisplatin in Kombination mit ein oder zwei weiteren Chemotherapeutika untersucht wurde. In vier der sieben Studien war die Anzahl der Zyklen für Cisplatin begrenzt (zwischen 6 und 8 Zyklen) (3, 5-10). Neben dem Einsatz im Rahmen einer reinen (Kombinations-) Chemotherapie, bildet Cisplatin auch das Rückgrat für die zielgerichtete Therapie von HER2-positiven Adenokarzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs. Hierzu zitiert</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die S3 Leitlinie die ToGA-Studie (Phase-III- Zulassungsstudie) in welcher der monoklonale Antikörper Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU untersucht wurde. Auch in dieser Studie war die Gabe von Cisplatin auf 6 Zyklen beschränkt (1, 11).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Beschränkung der Zyklenzahl von Cisplatin aufgrund der kumulativen Toxizität durchaus üblich ist und sich hieraus aus Sicht von MSD keine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Studie KEYNOTE 590 ableiten lässt.</p> <p>Wie auch in der S3-Leitlinie festgehalten, wird 5-FU als Teil von unterschiedlichen Zwei- oder Dreifach-Kombinationschemotherapien in der palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms eingesetzt (1). Die Dosierungen unterscheiden sich je nach Kombinationspartner teilweise deutlich (3, 5-10). Für die Kombination von 5-FU mit Cisplatin zitiert die S3-Leitlinie vier Phase-III-Studien. In zwei der zitierten Studien wird 5-FU in einer Dosierung von 800 mg/m² KOF über 5 Tage zu Beginn eines 3-wöchigen Zyklus verwendet (7, 11). In den anderen beiden Studien wird die in der Fachinformation von 5-FU genannte Dosierung von 1000 mg/m² KOF über 5 Tage zu Beginn eines 4-wöchigen Zyklus verwendet (5, 9). Die in der Fachinformation genannte Dosierungsmöglichkeit von</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1000 mg/m² über 5 Tage zu Beginn eines 3-wöchigen Zyklus wird in keiner der Studien verwendet.</p> <p>Somit ist die in der Studie KEYNOTE 590 angewendete Dosierung von 5-FU aus Sicht von MSD als eine mögliche Standardoption anzusehen und es lässt sich keine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Studie KEYNOTE 590 ableiten.</p>	
<p>S. 7, Zeile 16 – 18</p> <p>S. 36, Zeile 1ff</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Für Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor.“</p> <p>„Zur Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OES18 in der Studie KEYNOTE 590 liegen in Modul 4 A des Dossiers widersprüchliche Angaben vor. Der pU gibt an, Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vorzulegen. Vereinzelt benennt der pU die Operationalisierung der dargestellten Auswertungen jedoch als Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung, ohne zu beschreiben, wie eine bestätigte Verschlechterung definiert ist. Im Studienbericht der Studie KEYNOTE 590 finden sich Ergebnisse zur Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung für einzelne Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OES18. Diese im Studienbericht</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>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</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18)</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestellten Ergebnisse weichen von den in Modul 4 A dargestellten Ergebnissen für die entsprechenden Skalen ab. Insgesamt ist unklar, ob sich diese Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 A und im Studienbericht dargestellten Ergebnissen durch eine unterschiedliche Operationalisierung erklären lassen. Der pU erklärt die Abweichungen vom Studienbericht in Bezug auf Vorgehen und Ergebnisse in Modul 4 A nicht. Aus diesen Gründen werden die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 als nicht verwertbar angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-OES18 sind im Rahmen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab heranzuziehen und damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Morbidität abzuleiten.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Kritik des IQWiG ist insofern nachvollziehbar, als das an zwei Stellen in Modul 4A fälschlicherweise von der Zeit bis zur ersten</p>	<p>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.</p> <p>Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö sowie für die mit dem EORTC QLQOES18 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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung die Rede ist. Hier handelt es sich um einen rein editorischen Fehler, was MSD sehr bedauert. Die Konsequenz daraus, die gesamten Auswertungen der Studie KEYNOTE 590 für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-OES18 als nicht verwertbar anzusehen, ist jedoch nicht nachvollziehbar. So wurde die Art der Analyse, nämlich die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, an mehreren hundert Stellen im Dossier korrekt bezeichnet, insbesondere in der Operationalisierung ausführlich und korrekt beschrieben und alle Tabellen und Abbildungen sind dahingehend korrekt beschriftet.</p> <p>Wie das IQWiG selbst schreibt, wurde keine Angabe zur Operationalisierung einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung gemacht. Wäre diese bestätigte klinisch relevante Verschlechterung jedoch analysiert worden, hätte MSD selbstverständlich – wie in vergangenen Dossiers auch – eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung vorgenommen.</p> <p>Demzufolge sind die im Dossier dargestellten Analysen zu den Endpunkten der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vollumfänglich bewertbar.</p> <p>Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68</p>	<p>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.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[0,52; 0,91]; p = 0,009) sowie Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionskalen oder des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich demnach für die Endpunktkategorie Morbidität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der zVT.</p>	<p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S.83, Zeile 5 - 9	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an: „In Modul 4 A liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Dyspnoe, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, vor. Daher wird dieser Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Dyspnoe, aber auch bei den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, handelt es sich um schwerwiegende Symptome.</p> <p>Begründung:</p> <p>Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte der Kategorien Morbidität (patientenberichtete Symptome) und gesundheitsbezogene Lebensqualität fokussieren allein auf das, was der Patient erlebt und fühlt. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen gemeinsam mit Patienten nach einem standardisierten Verfahren international und multizentrisch entwickelten spezifischen Fragebogen für Patienten mit Krebserkrankung. Bei der Entwicklung wurden Betroffene von Beginn an miteinbezogen. Ein Symptom, das bei diesem iterativen Prozess der Fragebogenentwicklung in der finalen Version aufgrund seiner nachgewiesenen Patientenrelevanz Berücksichtigung findet, ist daher per se als schwerwiegend anzusehen. Ist ein Symptom nicht schwerwiegend, so schafft es das Symptom auch nicht auf die Liste der für dieses Therapiegebiet relevanten Symptome und wird nicht abgefragt. Eine weitergehende Kategorisierung des Schweregrades gemäß einer Einteilung, in der das, was der Patient erlebt und fühlt, von Dritten bewertet wird, erscheint nicht sinnvoll.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit sollten die folgenden Ergebnisse als schwerwiegende Symptome eingeordnet und der Zusatznutzen entsprechend angepasst werden:</p> <p>Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,52; 0,91]; $p = 0,009$), sowie Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Somit ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand. Die Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung (siehe vorheriger Kritikpunkt) sind nicht nachvollziehbar, demnach spricht sich MSD für eine Anerkennung des Zusatznutzens in der genannten Endpunktkategorie aus.</p> <p>Auch wenn der Vorgehensweise des IQWiG hinsichtlich der Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Teilpopulationen abhängig von der Tumorhistologie nicht gefolgt wird, sei Folgendes angemerkt:</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>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</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OESI18)</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie KEYNOTE 590 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Ösophaguskarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OESI18 erhoben.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Adenokarzinom gastroösophagealen Übergangs CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,19; 0,94]; p = 0,035) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. Somit würde sich ein geringer Zusatznutzen in der Symptomskala Dyspnoe ergeben, wenn die Teilpopulation und die Studie KEYNOTE-062 als relevant einzustufen wäre.</p>	<p>Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö sowie für die mit dem EORTC QLQOES18 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.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von 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 (Combined Positive Score (CPS) \geq 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt kein für die Bewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für 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 (CPS \geq 10) einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil fest.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18)</p> <p>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.</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 18 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.</p> <p>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.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p>
S. 29, Zeile 88-11	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an: „Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt zusätzlich eine unvollständige Datenerhebung, da auch Patientinnen und Patienten, die länger als 1 Jahr mit der Studienmedikation behandelt wurden,</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lediglich für maximal 1 Jahr unter Beobachtung für diese Endpunkte standen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Patienten, die länger als 1 Jahr mit der Studienmedikation behandelt wurden, standen auch länger als maximal 1 Jahr unter Beobachtung für diese Endpunkte.</p> <p>Begründung: Die Kritik des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Per Protokoll war geplant, dass die Fragebögen zur Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis zu einem Jahr oder bis zum Behandlungsende, je nachdem was zuerst eintritt, erhoben werden. Zusätzlich sind aber per Protokoll noch zwei weitere Erhebungen geplant gewesen, nämlich eine Erhebung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes sowie eine Erhebung 30 Tage nach dem Behandlungsende. Somit kann man nicht per se davon ausgehen, dass die Patienten maximal ein Jahr unter Beobachtung für diese Endpunkte standen. Vielmehr gingen Patienten, die länger als ein Jahr unter Behandlung standen, auch nach einem Jahr noch in die Analyse ein. Tatsächlich erfasst wurden für diese Patienten noch wie vom Protokoll vorgesehen bis zu zwei weitere Zeitpunkte, der</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeitpunkt des Behandlungsendes sowie der Zeitpunkt 30 Tage nach dem Behandlungsende.</p> <p>So lag die mediane Beobachtungsdauer für den EORTC QLQ-C30 im Pembrolizumab-Arm bei 6,6 Monaten mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 26,6 Monaten und im Vergleichsarm bei 5,4 Monaten mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 19,8 Monaten. Für die EQ-5D VAS und den EORTC QLQ-OES18 lag die mediane Beobachtungsdauer im Pembrolizumab-Arm jeweils bei 6,6 Monaten mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 26,6 Monaten und im Vergleichsarm bei 5,4 Monaten mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 18,0 Monaten. Dies zeigt sich auch in den vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven im Modul 4A sowie in den Compliance und Completion Raten im Anhang 4G. Diese gehen bis zu Woche 114, also bis zu einem Zeitpunkt von über 2 Jahren. Hier sieht man, dass z. B. zu Woche 60 der EORTC QLQ-C30 von 21 Patienten im Pembrolizumab Arm (Completion: 11,4 %; Compliance: 45,7 %) und von 7 Patienten im Vergleichsarm (Completion: 3,6 %; Compliance: 38,9 %) ausgefüllt wurde.</p> <p>Somit kann aus Sicht von MSD nicht per se von einer unvollständigen Datenerhebung gesprochen werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Zeile 6 - 16	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [...] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für die vorliegende Bewertung werden die für die relevante Teilpopulation der Fragestellung A im Studienbericht der Studie KEYNOTE 590 prädefiniert vorliegenden adjustierten Auswertungen zur mittleren Veränderung bis zu Woche 18 im Vergleich zum Behandlungsbeginn herangezogen. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sind in Anhang B ergänzend dargestellt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die von MSD eingereichten Analysen zur EQ-5D VAS sollten im vorliegenden Fall berücksichtigt werden.</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>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</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung: Die von Pickard et al. identifizierten MID stellen die heute bestverfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar (12). Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Darüber hinaus wurden die Responderanalysen der EQ-5D VAS bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und regelhaft berücksichtigt (13-16). Des Weiteren wurden in bestimmten Konstellationen auch nach der (erstmaligen) Veröffentlichung der generisch anzuwendenden Responseschwelle Responderanalysen [IQWiG Methodenpapier in der Version 6.0] der EQ-5D VAS mit einer geringeren Spannweite als 15 % für die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens herangezogen (17, 18).</p> <p>Somit stellt der etablierte Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar und sollte in der Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der neuen Modulvorlagen auch in diesem Anwendungsgebiet bei der Bewertung Berücksichtigung finden.</p>	<p>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. 12 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.</p> <p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5DFragebogens erhoben. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen,</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt wird.
S. 33ff	<p>Anmerkung: In der Nutzenbewertung des IQWiG wird der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ sollte in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab aus den im folgenden benannten Gründen berücksichtigt werden.</p> <p>Begründung: Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Für Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen spielt daher eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine wichtige Rolle, da die Symptome hier mit schwerwiegenden Folgen einhergehen.</p> <p>Im Olaparib Verfahren vom September 2015 stellt der G-BA fest: „Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist (19). Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen“. Dies sollte auch im vorliegenden Verfahren gelten.</p>	
S. 36 Zeile 19-29 sowie S. 72	<p>Anmerkung: „Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus den Angaben des pU in Modul 4 A nicht hervor, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffen weiterbehandelt werden. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch</p>	<p>2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Nebenwirkungen <u>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</u> Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente)</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 3-13	<p>aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (3 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich sind für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente erforderlich.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt die Auswertung des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse folgendermaßen:</p> <p>In der Analyse wird jeder Patient berücksichtigt, der mindestens einen Wirkstoff abgebrochen hat.</p> <p>Aus Sicht von MSD sind die Ergebnisse des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse daher entsprechend der Maßgaben des IQWiG dargestellt.</p>	<p>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.</p> <p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.0, Oktober 2021, AWMF Registernummer: 021/023OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzi-nom/> (abgerufen am: 07.03.2022).
2. Lorenzen S, Stahl M, Hofheinz RD, Al-Batran SE, Lordick F. Influence of Taxanes on Treatment Sequence in Gastric Cancer. *Oncol Res Treat.* 2020;43(1-2):42-7.
3. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36-46.
4. ribosepharm. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm, Stand der Information: Dezember 2018.
5. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1547-53.
6. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008;19(11):1882-7.
7. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009;20(4):666-73.
8. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):1996-2004.
9. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991-7.
10. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):261-7.
11. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
12. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) Stand 02.08.2018; letzter Zugriff 07.03.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5173/2018-08-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_Veranlassung-erneute-NB-D-311_TrG.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithel-karzinom im Kopf-Hals-Bereich) Stand 17.11.2017; letzter Zugriff 07.03.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4660/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_TrG.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) Stand 05.04.2018; letzter Zugriff 07.03.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4917/2018-04-05_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-317_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) Stand 15.12.2016; letzter Zugriff 07.03.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4105/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_TrG.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) Stand 03.06.2021; letzter Zugriff 07.03.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7731/2021-07-27_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-629_TrG.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden : Version 6.0 2020; letzter Zugriff 07.03.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0-abgeloest.pdf>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Olaparib; Stand: 1. September 2015; letzter Zugriff: 07.03.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	25. Februar 2022
Stellungnahme zu	<p>Pembrolizumab (Keytruda®)</p> <p>Vorgangsnummer 2021-11-15-D-751</p> <p>MSD Sharp & Dohme GmbH</p> <p>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)</p>
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.02.2022 wurde die Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: 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) in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt den TIGIT-Antikörper Tiragolumab u. a. zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Ösophaguskarzinoms (esophageal cancer; EC) (NCT04540211) und nimmt folgend Stellung zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab.</p> <p>Im Einzelnen wird dabei zu folgenden Punkten Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zweckmäßige Vergleichstherapie (Seite 3-6)• Bewertung der immunvermittelten UE (Seite 6-8)	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3, 4-5	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Hier wird beim Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma, SCC) ausschließlich die Kombination von Cisplatin und 5-FU genannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie sollte auch andere Chemotherapie-Regime (z. B. Oxaliplatin als Platinkomponente, Capecitabin als Antimetabolit, Taxane in Kombination mit Cis- oder Carboplatin, Irinotecan in Kombination mit 5-FU) umfassen.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i> Zweifellos spielt die Kombination von Cisplatin und 5-FU eine große Rolle in der Erstlinien-Chemotherapie des SCC des Ösophagus, es gibt aber auch diverse andere Regime, die in nationalen und</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <p><u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>internationalen Leitlinien empfohlen und in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten auf Seiten des Patienten und des Gesundheitssystems auch klinisch eingesetzt werden.</p> <p>Generell erfolgt die Empfehlung einer systemischen Erstlinientherapie in den nationalen Leitlinien zurückhaltend, da es keine Phase III-Studien gibt, die beim Plattenepithelkarzinom einen Überlebensvorteil durch die Chemotherapie demonstrieren; viele Empfehlungen sind aufgrund der sehr begrenzten Evidenz aus den entsprechenden Daten für Plattenepithelkarzinome von Kopf und Hals abgeleitet (2, 3). Zum einzusetzenden Regime wird von der DGHO und dem Leitlinienprogramm Onkologie (S3) neben der Kombination von Cisplatin und 5-FU auch Oxaliplatin als Platinkomponente gleichwertig empfohlen (2, 3). Gemäß der 2021 aktualisierten S3-Leitlinie „kann eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden“, ohne diese Komponenten näher zu spezifizieren (3).</p> <p>Vom NCCN wird wegen der besseren Verträglichkeit generell Oxaliplatin gegenüber Cisplatin präferiert; neben der Kombination einer Platinkomponente und eines Fluoropyrimidins (hier wird neben 5-FU auch Capecitabin gleichwertig empfohlen) empfiehlt das NCCN auch andere Kombinationen, z. B. Paclitaxel in Kombination mit Cis- oder Carboplatin (4).</p>	<p><u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe <p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</p> <p>zu 4:</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt erscheint Roche in Anbetracht der sehr schwachen Evidenz für die Erstlinientherapie des Ösophaguskarzinoms mit Cisplatin und 5-FU die Festlegung auf dieses Regime als einzige ZVT nicht nachvollziehbar. In klinischen Studien wurden beispielsweise für die oben genannte Kombination von Paclitaxel mit Cisplatin mindestens gleichwertige Resultate berichtet. Liu et al. (2016) etwa verglichen die beiden Schemata an insgesamt 398 Patienten und fanden für Cisplatin/Paclitaxel eine signifikante Überlegenheit im PFS (Median 7,9 vs. 6,5 Monate, p=0,02) und ein sehr ähnliches Gesamtüberleben ohne signifikanten Unterschied (13,5 vs. 12,7 Monate, p=0.204) (5).</p> <p>Patienten mit einem metastasierten Ösophaguskarzinom haben eine sehr ungünstige Prognose und profitieren eher begrenzt von der reinen Chemotherapie, wobei es keine evidenzbasierte Grundlage für die Festlegung auf ein bestimmtes Schema gibt. Die im gegenständlichen Verfahren bewertete Studie KEYNOTE-590 (6) verwendet als Komparator die vom G-BA präferierte Kombination von Cisplatin und 5-FU, sodass diese Überlegung am Bewertungsergebnis nichts ändert. In zukünftigen Verfahren mit innovativen Therapieansätzen sollte jedoch der Evidenzlage mit einer breiteren Definition der ZVT Rechnung getragen werden.</p>	<p>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 Tumorhistologie (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.</p> <p><u>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</u></p> <p>Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wird laut der vorliegenden Evidenz eine Platin- und Fluoropyrimidin-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen</u></p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Laut der zugrundeliegenden Evidenz werden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbaren 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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],

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin, • infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime). <p>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.</p> <p><u>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</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus wird in den Leitlinien eine</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>[...]</p>
	<p>Bewertung der immunvermittelten UE</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG bewertet unter den Punkten „immunvermittelte SUEs“ sowie „immunvermittelte schwere UEs“ einen eventuellen Zusatznutzen oder Schaden durch immunvermittelte UEs separat</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Nebenwirkungen</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und zusätzlich zu den jeweiligen Gesamtkategorien der Verträglichkeit.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine separate und spezifische Bewertung immunologisch vermittelter UEs kann nach Auffassung von Roche entfallen.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>AESIs werden vom Hersteller basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation, auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert. Eine präzise Definition der AESIs gewährleistet deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit. Das Konzept der AESIs trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. AESIs dienen dem MAH also vor allen Dingen in Bezug auf das Risiko- und Signalmanagement.</p> <p>Da AESIs entsprechend UEs darstellen, die spezifisch für ein Produkt definiert wurden und insbesondere dessen Wirkmechanismus abbilden, ist eine separate Bewertung der Gesamtraten von AESIs</p>	<p><u>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</u></p> <p>Spezifische UE</p> <p>Immunvermittelte SUE</p> <p>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.</p> <p>Weitere spezifischen UE</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insbesondere beim Vergleich von Studienarmen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (z. B. Checkpointblockade gegenüber Chemotherapie) nicht zielführend. Ein vermehrtes Auftreten bei zusätzlicher Gabe von Pembrolizumab ist im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie naturgemäß zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bekannten Sicherheitsprofil überein.</p> <p>Dabei ist weiterhin zu beachten, dass die einzelnen AESIs bei besonderer Patientenrelevanz (z. B. weil sie schwer oder schwerwiegend waren bzw. zum Abbruch der Behandlung führten), bereits in den entsprechenden Kategorien der Verträglichkeit bewertet wurden. Somit stellt eine gesamthafte, separate Bewertung der AESIs als eigene Kategorie eine erneute Auswertung der entsprechenden Ereignisse und damit eine „Doppelzählung“ dar.</p>	<p>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.</p> <p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Spezifische UE</p> <p>Immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE und im Detail einen Nachteil bei einem spezifischen UE.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus: Langversion 3.0 - Oktober 2021 [AWMF-Registernummer: 021/023OL].
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Esophageal and Esophagogastric Union Cancers Version 2.2022 - February 11, 2022; 2022.
5. Liu Y, Ren Z, Yuan L, Xu S, Yao Z, Qiao L et al. Paclitaxel plus cisplatin vs. 5-fluorouracil plus cisplatin as first-line treatment for patients with advanced squamous cell esophageal cancer. *Am J Cancer Res*; 6(10):2345–50, 2016.
6. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*; 15(10):1057–66, 2019. doi: 10.2217/fon-2018-0609.

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Datum	08. März 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab - 2021-11-15-D-751
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 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 (1).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] \geq 5) exprimieren in Verkehr gebracht. Die frühe Nutzenbewertung dazu hat am 01.12.2021 begonnen.</p> <p>B-MS hat somit Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Berücksichtigung von Endpunkten (Progressionsfreies Ansprechen (<i>Progression Free Survival</i>, PFS), Objektive Ansprechrare, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Endpunkte PFS, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend dargestellt.</p> <p>Position B-MS</p> <p>B-MS bittet den G-BA, wie bereits in seinen Stellungnahmen zu weiteren onkologischen Indikationsgebieten, die Diskussion insbesondere zu PFS, dessen Relevanz für betroffene Patienten durch die an deutschen Patienten durchgeführte Patientenpräferenzstudie bereits nachdrücklich bestätigt wurde (2), als eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint nötig, damit ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang mit methodischen Problemen, die durch die Spannungsfelder zwischen ethischen und/oder zulassungsrechtlichen Erfordernissen einerseits und den Anforderungen der Nutzenbewertung andererseits entstehen, geschaffen wird. Die Diskussion, ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind, sollte indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V erfolgen.</p>	<p>Morbidität</p> <p><u>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</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>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</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Studie KEYNOTE 062 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>[...]</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022.
2. MÜHLBACHER, Axel C.; BETHGE, Susanne. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European Journal of Health Economics*, 2015, 16. Jg., Nr. 6, S. 657-670.

5.4 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	08.03.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im folgenden Daiichi Sankyo)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Daiichi Sankyo erwartet die Zulassung im lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ).</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die zur frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®), im Anwendungsgebiet 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), stellungnahmeberechtigt sind.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkung</p> <p>Im vorgelegten Dossier hat der pU die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Anwendungsgebiet abgeleitet. Dabei wurde auf öffentlich verfügbare Daten des Robert Koch-Instituts, publizierte Daten aus Krebsregistern sowie verfügbare Literatur zurückgegriffen.</p> <p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar und die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation der GKV-Versicherung von der Größenordnung weitestgehend plausibel.</p> <p>Zur Ableitung gibt es seitens Daiichi Sankyo folgende Anmerkungen:</p> <p>Der vom pU in Schritt 4b herangezogene Anteil in Höhe von 66,8 % HER2-negativen Adenokarzinomen des GEJ wird vom IQWiG eher als eine</p>	<p>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im folgenden Daiichi Sankyo)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Untergrenze angesehen. Der pU bezieht sich hierbei auf Angaben der ToGA-Studie (Bang et al., 2009; Bang et al., 2019). Verfügbare Evidenz aus europäischen Ländern bzw. Publikationen aus Deutschland deuten darauf hin, dass der Anteil der HER2-negativen Adenokarzinome des GEJ in Deutschland höher sein könnte (Baretton et al., 2016; Haffner et al., 2021; Medizinische Hochschule Hannover, 2022).</p> <p>In den Literaturquellen könnte der insgesamt geringere Anteil an HER2-positiven Patienten an der Gesamtheit der Patienten mit GEJ darauf hindeuten, dass die Verteilung der Patienten in der ToGA-Studie bzgl. des Anteils der HER2-positiven Patienten somit nur bedingt auf Deutschland übertragbar sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bang Y, Chung H, Xu J et al (2009) Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 27:15s (suppl; abstr 4556)
2. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019; 22(4): 828-837. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-018-00909-5>.
3. Baretton, G., Dietel, M., Gaiser, T., Kirchner, T., Kreipe, H. H., Quaas, A., et al. 2016. HER2-Testung beim Magenkarzinom. *Der Pathologe*, 37(4), 361-6.
4. Haffner, I., Schierle, K., Raimundez, E., Geier, B., Maier, D., Hasenauer, J., et al. 2021. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol*, 39(13), 1468-78
5. Medizinische Hochschule Hannover. 2022. HER2-Monitor. Verfügbar unter: <https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-pathologie/her2-monitor> (abgerufen am Stand 28.02.2022).

5.5 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	09.03.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pembrolizumab (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) zugelassen.</p> <p>Im Folgendem nimmt Novartis Pharma GmbH Stellung zu der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu oben genannter Indikation (Vorgangsnummer 2021-11-15-D-751).</p> <p><u>Patientenrelevanz der Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u></p> <p>Auf S. 33 und S. 34 der Nutzenbewertung listet das IQWiG die patientenrelevanten Endpunkte auf, die in die Bewertung des Zusatznutzens eingehen sollten [1]. Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)“ wurde vom IQWiG als nicht patientenrelevant eingestuft und daher in der Bewertung nicht berücksichtigt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat dagegen diesen Endpunkt berichtet und in die Zusatznutzenableitung einfließen lassen, da er diesen als patientenrelevant einstuft [2]. Die Novartis Pharma GmbH stuft den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)“ als patientenrelevant an, wie im Folgenden begründet wird:</p> <p>Die Zeit bis zur Folgetherapie stellt die Verzögerung des Beginns der nächsten Therapielinie dar und ist daher ein Maß für die Wirksamkeit</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Therapie. Eine spätere Notwendigkeit einer Folgetherapie geht für den Patienten mit einer längeren progressionsfreien Zeit einher. Das bedeutet für den Patienten eine längere unbelastete Zeit ohne Prognoseverschlechterung und ein sich nicht verschlechternder Gesundheitszustand. Neue Folgetherapien bringen in der Regel initial eine engmaschige Überwachung mit entsprechenden Untersuchungen mit sich, sowie ein anderes Nebenwirkungsspektrum, das ein anderes Therapiemanagement erfordert. All dies ist für den Patienten belastend und damit unmittelbar patientenrelevant. Dies gilt insbesondere in der Therapiesituation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, in der die Behandlung nur noch palliativ erfolgt und der Erhalt der Lebensqualität das Therapieziel darstellt [3]. Des Weiteren stellt die „Zeit bis zur Folgetherapie (oder Tod)“ einen objektiv messbaren Endpunkt dar und unterliegt somit keiner subjektiven Interpretation.</p> <p><u>Vorschlag Novartis:</u> Der Endpunkt „Zeit bis zur Folgetherapie (oder Tod)“ sollte aus oben genannten Gründen als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1292. Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-144, Version 1.0, Stand: 11.02.2022. 2022 [abgerufen am 03.03.2022]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5206/2021-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-751.pdf.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Pembrolizumab (KEYTRUDA®). 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). 2021 [abgerufen am 03.03.2022]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5204/2021_11_12_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.0, Oktober 2021, AWMF Registernummer: 021/023OL. 2021 [abgerufen am 03.03.2022]. Abrufbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>.

5.6 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Datum	09. März 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2022 eine Nutzenbewertung für Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht kurativ behandelbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10).</p> <p>Es wurde in drei Patientengruppen unterteilt:</p> <p>A) erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie.</p> <p>B1) erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie.</p> <p>B2) erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10); Erstlinientherapie.</p> <p>Für die Patientengruppe (A) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Das liegt vor allem in den Vorteilen im Gesamtüberleben sowie bei schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen begründet. Für die anderen beiden Patientengruppen erachtet das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier für die Gesamtpopulation des neuen Anwendungsgebiets einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Relevanz des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</p> <p>Für den Endpunkt hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegen Vorteile für Pembrolizumab vor. Diese Effekte werden jedoch in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Beobachtungszeiten verkürzt seien. Nach Auffassung des vfa ist der Endpunkt aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Datum	9. März 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	<i>AIO, DEGRO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Chemotherapie ist ein weiteres Verfahren zur Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ intendiert behandelbaren oder metastasierten Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs. Die Zulassung ist beschränkt auf Patient*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) und ohne Nachweis einer Überexpression von HER2. Der G-BA hat mehrere Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 890 1370 1380"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Plattenepithelkarzinom</td> <td>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Adenokarzinom, HER2 negativ</td> <td>Nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Kombinationen</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Adenokarzinom, HER2 positiv</td> <td>Nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin + Fluoropyrimidin</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Plattenepithelkarzinom	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil	erheblich	Hinweis	erheblich	Anhaltspunkt	Adenokarzinom, HER2 negativ	Nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Kombinationen	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	Adenokarzinom, HER2 positiv	Nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin + Fluoropyrimidin	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>					
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																														
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																														
Plattenepithelkarzinom	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil	erheblich	Hinweis	erheblich	Anhaltspunkt																														
Adenokarzinom, HER2 negativ	Nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Kombinationen	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																														
Adenokarzinom, HER2 positiv	Nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin + Fluoropyrimidin	nicht belegt	-	nicht belegt	-																														

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kombination eines Platinderivates mit einem Fluoropyrimidin entsprach dem bisherigen Standard und ist als Zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Plattenepithel- als auch für Adenokarzinome geeignet. • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Chemotherapie + Pembrolizumab vs Pembrolizumab ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE-590. • In der Gesamtstudie führte Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Steigerung der Überlebensrate nach 2 Jahren. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist vor allem durch Patient*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS 10) und Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom zurückzuführen. Auch bei Patient*innen mit Adenokarzinom führte die Kombination mit Pembrolizumab zur Verdopplung der Ansprechrate, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und – nach längerer Nachbeobachtungszeit – auch der Gesamtüberlebenszeit. • Die Nebenwirkungen entsprechen der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Daten zu Pembrolizumab etablieren die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit metastasiertem Ösophaguskarzinom.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen [1, 2, 3].</p> <p>Ca. 30-40% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können zudem einen Organerhalt ermöglichen. Nach präoperativer Chemoradiotherapie und kompletter Resektion besteht bei Patienten mit histologischem Tumorrest (nicht-PCR) eines Plattenepithelkarzinoms oder Adenokarzinoms (einschl. AEG 1) eine Indikation zum Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie (unabhängig vom PD-L1 Status).</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Im metastasierten Stadium besteht kein kurativer Therapieanspruch. Eine systemische Therapie kann das Überleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV verlängern [4]. Die palliative Chemotherapie wird in nationalen und internationalen Leitlinien als Standard empfohlen [2, 3].</p> <p>Für die Planung der Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Patienten und die vorliegenden Komorbiditäten, die Patientenpräferenz sowie die Toxizität der geplanten Therapie zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors führt in der metastasierten Situation zu keiner Verbesserung der Prognose.</p> <p>Bisheriger Standard der systemischen Therapie waren Kombinationen aus Platin- und Fluoropyrimidin-Derivaten. In Ergänzung dieses Standards hat in den letzten Jahren eine Differenzierung der Therapie basierend auf der Histologie, der Expression von PD-L1 und der Expression von HER2 stattgefunden.</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>zu 4. [...]</p> <p>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 Tumorhistologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) und den HER2-Status (HER2-positiv, HER2-negativ) bestimmt. Das</p>

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tabelle 2: Systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs</p>								<p>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.</p> <p><u>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</u></p> <p>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</p>
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	
Sun, 2021 [5]	alle	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	749			9,8 vs 12,4 0,73 p < 0,0001	
Sun, 2021 [5], Dossier	PD-L1 CPS ≥10, alle	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	383	26,9 vs 51,1 p < 0,001	5,5 vs 7,5 0,51 p < 0,001	9,4 vs 13,5 0,62 p < 0,001	
Sun, 2021 [5], Dossier	PD-L1 CPS ≥10, Plattenepithelkarzinom,	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	286	28,0 vs 51,0 p < 0,001	5,4 vs 7,3 0,53 p < 0,001	8,8 vs 13,9 0,57 p < 0,001	
Sun, 2021 [5], Dossier	PD-L1 CPS ≥10, Adenokarzinom	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	97	24,1 vs 51,2 p = 0,009	6,0 vs 8,0 0,49 p = 0,006	10,7 vs 12,1 0,83 n. s.	
Metges, 2022 [6]	Adenokarzinom, alle	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	201		5,7 vs 6,3	9,9 vs 11,6	

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
						0,61 (0,45-0,84)	0,73 (0,55-0,99)	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.
KEYNOTE-062, Dossier	PD-L1 CPS \geq 10, gastroösophagealer Übergang	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	50	45,0 vs 60,0	6,3 vs 5,6 0,84 n. s.	10,4 vs 11,8 0,95 n. s.	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ gBRCA mut – Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n. e. - nicht erreicht;</p> <p>In dieser Indikation wurde Pembrolizumab im Mai 2021 für die EU zugelassen.</p>							<p><u>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</u></p> <p>Laut der zugrundeliegenden Evidenz werden Patientinnen und Patienten mit lokal</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fortgeschrittenem, nicht resezierbaren 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime). <p>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.</p> <p><u>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</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus wird in</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>[...]</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den früheren Zulassungsbestimmungen und den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2, 3]. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie entspricht der ZVT.</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:</p> <p>- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p><u>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</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin: - Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p><u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie: - HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-590, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Cisplatin + 5-FU versus Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab. Der größere Teil der rekrutierten Patient*innen hatte ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].</p>	<p>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.</p> <p>Studie KEYNOTE 590</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Datenschnitte erfolgten am 2. Juli 2020 und am 9. Juli 2021.	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

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS ≥ 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 ≥ 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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>6 Zyklen beschränkt war. In beiden Studienarmen war eine 5-Fluorouracil-Gesamtdosis von 4000 mg/m² 9 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.</p> <p>Studie KEYNOTE 062</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die KEYNOTE 062 ist eine dreiarmlige, 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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 ≥ 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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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. 10 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.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom. Er war ko-primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Pembrolizumab in der Gesamtpopulation (HR 0,73;</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>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</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Median 2,6 Monate). Die präspezifizierte Subgruppenanalyse ergab, dass die deutliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit vor allem durch die zahlenmäßig dominierende Gruppe der Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom getragen war (HR 0,62; Median 4,1 Monate), während der Unterschied bei Patient*innen mit Adenokarzinom bei einem Median von 1,4 Monaten statistisch nicht klar signifikant war. In einer explorativen Analyse auf dem Boden einer längeren Nachbeobachtungszeit war jedoch auch für Adenokarzinome das Überleben signifikant verlängert [6].</p> <p>Von klinisch entscheidender Bedeutung ist nicht nur die Verlängerung des Medians der Überlebenszeit, sondern auch die Erhöhung der Überlebensrate. Nach 24 Monate lag die Überlebensrate im Pembrolizumab-Arm etwa doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom. Er war koprimary Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Pembrolizumab in der Gesamtpopulation (HR 0,73; Median 2,6 Monate). Die präspezifizierte Subgruppenanalyse ergab, dass die deutliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit vor allem durch die zahlenmäßig dominierende Gruppe der Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom getriggert war (HR 0,62; Median 4,1 Monate), während der Unterschied bei Patient*innen mit Adenokarzinom bei einem Median von 1,4 Monaten statistisch nicht signifikant war.</p> <p>Von entscheidender Bedeutung ist nicht nur die Verlängerung des Medians der Überlebenszeit, sondern auch die Erhöhung der Überlebensrate. Nach 24 Monate lag die Überlebensrate im</p>	<p>Mortalität</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>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.</p> <p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Gesamtüberleben</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab-Arm etwa doppelt so hoch wie in der Kontrolle.	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.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war zweiter, koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich eine fast identische, signifikante Verlängerung in der Gesamtpopulation und in den Subgruppen mit einer HR zwischen 0,49 – 0,53.</p> <p>Die Remissionsraten wurden durch die Kombination mit Pembrolizumab in allen Subgruppen etwa verdoppelt und liegen jetzt über 50%.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Morbidität</p> <p><u>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</u></p> <p>Morbidität Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OESI18)</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie KEYNOTE 590 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Ösophaguskarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OESI18 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 QLQOES18 erhobenen Endpunkte Essen, Reflux, Schmerzen, Speichelschlucken, Mundtrockenheit, Geschmackssinn, Husten, Sprechen und Dysphagie zeigen sich keine statistisch</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Das PFS wurde in beiden Studien definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>[...]</p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18)</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und in der Studie KEYNOTE 590 mit dem Ösophaguskarzinom-spezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-OESI18 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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil. Für Frauen liegt 16 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.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt wird.
	<p>4. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es zeigten sich in der Auswertung des pU keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>In der tabellarischen Darstellung ist die Zeit bis zum Auftreten von Dyspnoe und von Schmerzen im Pembrolizumab-Arm signifikant verlängert.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>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</u></p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 590 mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um \geq 10 Punkte vor, wobei die Angaben zur Operationalisierung zum Teil widersprüchlich waren. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><u>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</u></p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 war im Pembrolizumab-Arm mit 72 vs 68% im Chemotherapie-Arm nicht signifikant unterschiedlich. Das Muster der immunvermittelten Nebenwirkungen entspricht dem bekannten Spektrum von Pembrolizumab.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>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</u></p> <p>Nebenwirkungen</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>Bei allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zum Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente als adäquat erachtet werden. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Spezifische UE</p> <p>Immunvermittelte SUE</p> <p>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.</p> <p>Weitere spezifischen UE</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>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.</p> <p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin.</p> <p>Spezifische UE</p> <p>Immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE</p> <p>Für immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Weitere spezifische UE</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt. Parameter wie die Verdoppelung der Ansprechrate und die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit werden von der IQWiG-Methode weiterhin nicht erfasst.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7, 8].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab Ösophaguskarzinom, PD-L1 CPS ≥ 10 4</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Nachweis der Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren hat einen wichtigen Teil dieser Lücke gefüllt, bisher in der sog. Zweitlinientherapie nach zytostatischer Vortherapie [9, 10].</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>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</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>KEYNOTE-590</u></p> <p>Die jetzt vorgelegte Studie KEYNOTE-590 zeigt einen deutlichen, klinisch wertvollen Vorteil in der Erstlinientherapie durch die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie. In der Gesamtstudie führte Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate, der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie der Überlebensrate nach 2 Jahren. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist vor allem durch Patient*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS 10) und Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom zurückzuführen.</p> <p>Die Daten der Gesamtstudie und der Subgruppen bestätigen im oberen Ösophagus das bereits bekannte Muster der besonders hohen Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Kombination eines Platinderivates mit einem Fluoropyrimidin entspricht dem bisherigen Standard, sowohl beim Plattenepithel- als auch beim Adenokarzinom.</p> <p><u>Endpunkte</u></p>	<p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von 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 (Combined Positive Score (CPS) \geq 10) liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in der Gesamtüberlebenszeit sind beeindruckend. Es ist nicht nachvollziehbar, dass die Methodik des IQWiG patientenrelevante Endpunkte wie Ansprechraten und progressionsfreies Überleben immer noch nicht erfasst.</p> <p><u>Expression von PD-L1</u></p> <p>Die Bestimmung der PD-L1-Expression ist ein geeigneter Parameter zur Vorhersage des Ansprechens auf die Immuntherapie. Dennoch entspricht ein solch statischer Grenzwert nur teilweise dem biologischen Kontinuum. So ist es nicht verwunderlich, dass in einer Studie zum Einsatz von Nivolumab bei Ösophaguskarzinom nicht ein CPS ≥ 10 sondern ≥ 5 als Grenzwert identifiziert wurde [11].</p> <p>Die Daten zu Pembrolizumab etablieren die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit metastasiertem Ösophaguskarzinom.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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. 14 Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil fest.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie KEYNOTE 590. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.</p> <p>Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig eingestuft.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>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 ≥ 10)); Erstlinientherapie</u></p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von 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 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10) liegen die metaanalytischen 18 Ergebnisse der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In den Studien wird Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin mit</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin verglichen.</p> <p>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-basierter Chemotherapie nicht belegt.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>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</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Begründung: Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierenden Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Dezember 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Sun JM, Shen L, Shah MA et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 398:759-771, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
5. Möhler M, Maderer A, Thuss-Patience PC et al.: Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). Ann Oncol 31:228-235, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2019.10.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.018)
6. Metges JP, Kato K, Sun JM et al.: First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced esophageal cancer: Longer-term efficacy, safety, and quality-of-life results from the phase 3 KEYNOTE-590 study. 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2022. <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.22.200824/full/>
7. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
8. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
9. Kato K, Cho B, Takahashi M, Okada M, Lin C, Chin K, u.a. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. Lancet Oncol. November 2019;20:1506-17.
10. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al., KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol. 2020 Dec 10;38(35):4138-4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026938.
11. Janjigian YY, Shitara K, Möhler M et al.: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 398:27-40, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 28. März 2022

von 11.02 Uhr bis 11.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Steck

Frau Dr. Pointner

Herr Dr. Kruger

Frau Rettelbach

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Möhler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Schwaderer

Herr Dr. Buhck

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Lieb

Herr Mathes

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Bauer

Frau Fischer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Gräsel

Frau Schuh

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erneut herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Pembrolizumab die zweite für heute, jetzt neues Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung des Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Februar 2022, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, als weitere pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Novartis und Roche sowie als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müsste als einzige Verbleibende von eben Frau Rettelbach da sein, dann Frau Dr. Steck, Frau Dr. Pointner und Herr Dr. Kruger. Herr Wörmann müsste für die DGHO anwesend sein, ja, und Herr Professor Möhler für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, dann Herr Dr. Schwaderer und Herr Dr. Buhck von Roche, Frau Lieb von Bristol – fehlt – und Herr Mathes von Bristol, Herr Bauer und Frau Fischer von Daiichi, Herr Dr. Gräsel und Frau Schuh von Novartis und Herr Bussilliat vom vfa. Ist jemand nicht aufgerufen worden? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht einzuführen. Machen Sie das wieder, Frau Rettelbach?

Frau Rettelbach (MSD): Das würde ich wieder übernehmen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, noch einmal auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Ich möchte meine Kolleginnen vorstellen: Das ist zum einen Frau Pointner von HTA, die das Dossier erstellt hat, dann Frau Steck, Market Access, unter anderem für den Bereich Karzinome des Verdauungstraktes zuständig, und Herr Kruger ist unser Kollege von Medical Affairs, der ebenfalls unter anderem für diesen Bereich zuständig ist. Für diejenigen, die heute bei der ersten Anhörung nicht dabei waren: Mein Name ist Anja Rettelbach, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Pembrolizumab ist zugelassen in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. Beim Ösophaguskarzinom unterscheidet man die Gewebetypen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom. Sie sind durch einen aggressiven klinischen Verlauf und eine ungünstige Prognose gekennzeichnet. Für den Großteil dieser Patienten steht bislang keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung.

Der Zulassung sowie der Nutzenbewertung liegt die KEYNOTE 590 zugrunde, in die Patienten mit Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen waren. In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo und Chemotherapie

untersucht, und die Ergebnisse dieser Studie sind überzeugend; denn das Gesamtüberleben ist signifikant erheblich verlängert worden. Auch bei der Symptomatik zeigen sich Vorteile für Pembrolizumab.

Für beide Gewebetypen besteht die zVT aus einer platin- und fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie. Laut der deutschen S3-Leitlinie gibt es hier verschiedene Kombinationsmöglichkeiten, die als gleichwertig zu betrachten sind. In unserer Studie haben wir eine dieser Kombinationen, nämlich Cisplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin, verwendet. Auch der G-BA hat in der Dossierberatung einer Umsetzung im Rahmen einer Single-Komparator-Studie zugestimmt. Genau das ist in dieser Studie 590 abgebildet. Auch das in der Studie angewandte Applikations- und Dosierungsschema ist im Anwendungsgebiet beim Ösophaguskarzinom akzeptiert.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau sogar einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab unabhängig vom Gewebetyp. Es handelt sich daher aus unserer Sicht um eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, und wir freuen uns auf die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für die Einführung. – Meine erste Frage geht wieder an die Kliniker. Wie lassen sich aus Ihrer Sicht die Unterschiede in den Studiendaten zwischen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom interpretieren? In der Studie KEYNOTE 590 wurde die Chemotherapie mit Cisplatin auf sechs Zyklen beschränkt und zudem eine 5-FU-Gesamtdosis von 4.000 mg/m² vorgesehen. Das IQWiG leitet daraus eine Unsicherheit dahin gehend ab, inwieweit die Dosierungs- und Therapieschemata der Chemotherapie in der Studie dem allgemeinen Stand entsprechen. Wie schätzen Sie diese im Vergleich zur Versorgungspraxis ein, weil die Kritik des IQWiG an dieser Stelle elementar ist. Wer kann dazu etwas sagen? Herr Wörmann oder Herr Möhler? – Herr Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Im Prinzip ist die Schwierigkeit, dass wir gerade beim Cisplatin, aber auch mit Oxaliplatin Nebenwirkungen haben, insbesondere, wenn wir mehr als vier bis fünf Monate behandeln. Dann kommen die Nephropathie, also die Schädigung der Niere bei Cisplatin und 5-FU, und auch die Gehörschädigung. Beim Oxaliplatin haben wir die Neuropathie, die die Patienten ebenfalls deutlich in der Lebensqualität einschränkt. Das haben wir auch in unserer POWER-Studie in „Annuals of Oncology“ publiziert. Das war eine europaweite Phase-III-Studie, die wir als deutsche Studie beim Plattenepithelkarzinom initiiert hatten. Hier haben wir bei 130 Patienten klar belegen können, dass die Cisplatin-5-FU-Therapie mit Ansprechraten nur um 30 % ein Standard ist und häufig die Chemotherapie reduziert werden musste. Insofern kann man ein Stück weit davon ableiten, dass man, wenn die Patienten auf einer guten Erhaltungstherapie bleiben können, das Cisplatin oder das Oxaliplatin aus der Medikation herausnimmt, vor allem dann, wenn die Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss nicht viel ergänzen. Ich glaube, der kritische Punkt für uns ist, dass wir hier ausnahmsweise aus vollem Herzen der Subgruppenbildung zustimmen. Wir reden über zwei verschiedene Tumoren. Plattenepithelkarzinom des oberen Ösophagus hat eine andere Ätiologie, eine andere Biologie, als die Adenokarzinome. Das ist dann der distale Ösophagus. Der Übergang zum Magen und auch das Magenkarzinom sind andere Adenokarzinome. Hier ist zum Beispiel die Differenzierung nach dem HER2-Status wichtig. Ich sage das so deutlich, weil Sie fast parallel ein Verfahren zu Nivolumab haben, bei dem es nur um das Adenokarzinom des oberen GI-Traktes geht. Da sind diese drei Entitäten mit drin, nämlich distaler Ösophagus, Übergang und Magenkarzinom. Wir würden auch deutlich sagen: Ösophagusplattenepithelkarzinom und Ösophaguskarzinom sind zwei

unterschiedlich zu bewertende Entitäten. – Herr Möhler, Sie dürfen mir widersprechen, aber ich glaube, da sind wir uns allgemein einig. Wir haben es inzwischen auch in allen Leitlinien so gemacht.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Genau. Wie Herr Wörmann sagt, wir haben die Onkopedia-Leitlinien. Ich war selbst für die Leitlinie der Adenokarzinome verantwortlich. Herr Porschen war für die Leitlinie von der AWMF für die Plattenepithel- und Ösophaguskarzinome verantwortlich. In allen Leitlinien haben wir Adenokarzinome von Plattenepithelkarzinomen getrennt. Allerdings muss man dazu sagen, dass die Chemotherapie mit Cisplatin oder Oxaliplatin und 5-FU im Prinzip in beiden Entitäten insofern fast gleich ist, als dass wir nur beim Adenokarzinom noch zusätzlich die Taxane in der Erstlinie einsetzen, also das bekannte FLOT-Protokoll. Auch das wurde in Deutschland entwickelt. Aber insgesamt ist die Chemotherapie mehr oder weniger der Backbone bei Adeno- und Plattenepithelkarzinom sehr ähnlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler, für diese Ergänzung. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Rückfrage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Sie haben sich jetzt klar zu Cisplatin geäußert. Wie sieht es aus – dazu möchte ich noch einmal nachfragen – mit den 4.000 mg/m² Körperoberfläche von dem 5-FU und von der nicht erfolgten Dosisreduktion des Capecitabin in der Studie 062? Entspricht das dem Versorgungsstandard bzw. sehen Sie das als problematisch an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Im Prinzip ist es so, dass die 590 und die 062 weltweite Studien sind. Wir in Deutschland haben – das kann man wirklich zu Recht sagen – gute Erfahrungen mit Dosisreduktionen. Die 4.000 mg bei 5-FU sind gut gewählt, eine mittlere Körperoberfläche, mit der das 5-FU gegeben wird. Von unserer Seite her würden wir in Deutschland zuerst eine Dosisreduktion auf 75 % machen und dann eher weiter reduzieren. Ein direktes Absetzen ist in anderen Ländern sicher begründbar, wenn es zum Beispiel nicht so viele Erfahrungen gibt oder wenn die Patienten nicht so gut überwacht werden können. Es gibt viele Länder außerhalb Europas, in denen es kein Hausarztprinzip gibt und die Patienten nicht regelmäßig zu Ärzten kommen können, wie das erfreulicherweise bei uns in Deutschland der Fall ist. Insofern ist das wahrscheinlich mit möglichen Nebenwirkungen und Risiken der Versorgungsrealität zum Beispiel in Osteuropa oder in asiatischen Ländern geschuldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Ist die Frage beantwortet, Herr Jantschak? – Herr Wörmann hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht nur die kurze Ergänzung, worum es hier geht: Es geht im Wesentlichen um Hand-Fuß-Syndrome. Hand-Fuß-Syndrome sind sehr belastend. Es ist so, als hätte man einen heißen Topf angefasst, und das bleibt über zwei Wochen so, bis es zurückgeht. Insofern ist es nicht lebensbedrohlich, aber extrem lebensqualitätsvermindernd. Das Zweite ist Diarrhoe. Das sind die Dinge, die überwacht werden müssen. In einer engmaschigen Überwachung gibt es ein sehr detailliertes Protokoll, wie man mit Diarrhoe umgehen muss. Das funktioniert, glaube ich, in Deutschland gut, aber vielleicht nicht in allen Ländern. Insofern noch einmal als Untermauerung, warum bei diesen belastenden, nicht lebensbedrohlichen, Nebenwirkungen die Reduktion der Therapiedosis üblich ist und von Patienten gut akzeptiert wird. Das ist schwer vermittelbar abzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet? – Nein. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Nicht ganz. Die Frage ist: Beginnen Sie Ihre Therapie mit 5.000 mg/m² und dosieren dann nach unten, oder starten Sie mit diesen 4.000 mg?

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Üblicherweise ist bei dem 5-FU in Deutschland die Dosierung an die Körperoberfläche angepasst. Insofern sind die 5.000 nicht der Standard, den jeder Patient bekommt, sondern es wird nach Körperoberfläche berechnet. Hinzufügen kann man noch, dass die initiale Chemotherapie am Anfang entscheidend ist, um den Effekt zu erreichen. Wir wissen, auch wenn wir eine Induktionschemotherapie machen und später absetzen, dass wir langfristig einen Effekt für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben haben. Hier hatte ich zum Beispiel auch eine weltweite Studie mit der Firma Merck, JAVELIN Gastric 100, bei der man ebenfalls einen Effekt bei der Induktionschemotherapie gesehen hat. Auch wenn es abgesetzt wird, erwarten wir von der guten Therapie am Anfang einen Effekt auf das Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Möhler. – Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Es ist okay. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu der Anzahl der Platin-Zyklen. Sie haben das eben so ausgeführt, Herr Möhler, dass man das auf jeden Fall begrenzen sollte, weil die Nebenwirkungen ein limitierender Faktor sind. Die der Leitlinie zugrunde liegenden Studien sehen unterschiedliche Zyklenanzahlen vor, sechs oder acht, manche haben es sogar offengelassen. Ich frage mich: Ist es eher eine patientenindividuelle Entscheidung, wie viele Zyklen ich gebe? Oder ist es Standard, dass man wie hier in der Studie sechs Zyklen gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Im Prinzip hängt das davon ab, ob das zweiwöchige oder dreiwöchige Protokolle sind. Wir haben vor 20 Jahren sogar mit Cisplatin/5-FU vierwöchige Protokolle durchgeführt. Bei sechsmal vierwöchigen Protokollen sind wir bei 24 Wochen. Ich denke, letztendlich läuft es darauf hinaus, dass alte Daten von einer längeren Therapie ab fünf bis sechs Monaten mit einer starken Toxizität einhergehen. Ich muss ehrlich sagen, es gibt wenige Daten, die direkt verglichen haben, ob sechs oder acht Zyklen passend sind. Wir wissen aus der klinischen Situation heraus, dass wir nach fünf bis sechs Monaten deutliche Nebenwirkungen haben. Insofern passt das wahrscheinlich auch von der Angabe der Zyklen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Möhler. – Herr Vervölgyi, ist die Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, die Frage ist beantwortet, vielen Dank, wobei wir hier dreiwöchige Zyklen hatten. Deshalb könnte es sein, dass es dann mehr als sechs werden, wenn man auf fünf bis sechs Monate geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Keine mehr? – Ich bin erstaunt. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte bei den Platinzyklen noch einmal zum Verständnis nachfragen. Herr Jantschak hat gefragt, ob das, was in der Studie gegeben wurde – Herr Vervölgyi hat es eben ausgeführt – die dreiwöchigen Zyklen und gedeckelt auf sechs Zyklen, ob das etwas ist, was Sie in der Versorgungspraxis als adäquate Dosierung ansehen würden, um es vielleicht etwas auf den Punkt zurückzubringen, wie es in der Studie angewendet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller

Frau Dr. Müller: Wir haben eben gehört, vier bis fünf Zyklen sind das, was man in der Praxis bekommt, dann wurde aber wieder auf die vierwöchige und dreiwöchige Dosierung abgehoben, und so ganz klar ist es mir noch nicht geworden. Vielleicht habe ich es auch nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Die Grundfrage ist, ob der Kontrollarm ausreichend behandelt wurde. Oder andersherum formuliert: Wäre die Studie anders gelaufen, wenn beide Arme länger Chemotherapie bekommen hätten? Ich denke, egal, ob wir jetzt sagen, dass die Patienten vier oder fünf Monate Chemotherapie bekommen haben – So, wie ich das verstehe, haben die Patienten in beiden Armen die Chemotherapie gleichlang erhalten. Wie gesagt, dieses Prinzip schuldet anderen Ländern, in denen die Versorgungsqualität nicht so gut ist wie in Deutschland. Dennoch kann ich ganz klar sagen: Aus der Zusammenschau, auch der Ergebnisse zum Beispiel mit Nivolumab, das in Kürze verhandelt wird, ist ganz eindeutig, dass die Ansprechraten mit über 50 %, fast 60 % im Vergleich zu einer Chemotherapie allein mit 29 %, dass dieses deutliche Signal in einer ähnlichen Studie bisher noch nie gesehen wurde.

Wir haben verschiedene Antikörper-Target-Therapien versucht, und einen so hohen Benefit, diese über 50 % Ansprechraten, von der Kombination Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-FU, haben wir bisher in keinem Medikament gesehen. Das sehen wir mit der Tumorstabilisierung sehr häufig bei Patienten, dass sie schnell besser schlucken können, dass sich die Lebensqualität verbessert. Insofern ist der Effekt, ob Sie Cisplatin fünf oder vier Monate geben, dieser Kombination von Beginn an so deutlich, dass die klinischen Daten von dieser Kombination hochsignifikant für die klinische Realität sprechen. Für uns ist in diesen Kaplan-Meier-Kurven ganz entscheidend, dass am Ende ungefähr 20 bis 30 % deutlich länger leben als bisher. Wir haben also Langzeitüberlebende und nicht nur am Anfang ein sehr gutes Ansprechen. Insofern sind für uns die Daten hochsignifikant. So etwas haben wir bisher beim Ösophaguskarzinom noch nie gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das unterstreichen. Bei uns läuft im Moment die Aufklärung sechs Kurse für die Patienten. Wir sagen, sie bekommen sechs Kurse. Warum wir uns etwas vorsichtig äußern, sind Patienten mit proximalem Ösophaguskarzinom, Plattenepithelkarzinom aufgrund der Noxe. Das sind zum Beispiel hoher Alkoholkonsum oder starker Raucher, vor allem in der Kombination. Das ist ein Risikokollektiv. Die sind nicht in einem guten Zustand. Wenn der eine Polyneuropathie entwickelt, ist nach vier Zyklen Schluss, und wenn er gut angesprochen hat, sowieso. Aber wir haben auch Patienten, die sechs Kurse haben und das alles locker wegstecken, zum Beispiel das Adenokarzinom. Die bekommen noch zwei Zyklen, wenn sie gut ansprechen. Deshalb, glaube ich, eiern wir etwas herum, zu sagen, dass wir für alle Patienten dogmatisch in jeder Leitlinie sechs Kurse festschreiben. Bei uns läuft die Aufstellung für die sechs Kurse, aber die Anpassung ist in der Realität vor allem nach der Toxizität und nach dem Ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das hat mir jetzt sehr geholfen, weil ich das Gefühl hatte, es wird etwas rumgeeiert, aber jetzt kann ich es verstehen. Sechs Zyklen wird aufgeklärt, bei dem vulnerablen Kollektiv werden auch weniger gegeben. Aber es gibt auch welche, die es sehr gut vertragen, denen man noch zwei zusätzliche Zyklen geben würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zum HER2-Status. Wird der bei Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus in der klinischen Praxis regelhaft bestimmt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist jetzt einmal einfach: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie eine Nachfrage, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Nein. Es war ein Kritikpunkt, dass der Status bei einem Teil der Patienten unklar war.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dazu noch die Ergänzung: Sie müssen bei HER2-Positivität eine HER2-gezielte Therapie ansetzen. Insofern ist das therapiesteuernd, und deshalb gehört das zum Standard. Herr Möhler hat einen besseren Überblick über die Statistik. Ich glaube, wir kennen keinen Befund mehr, bei dem die Pathologen das nicht von vornherein machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Wir haben die Zulassung für das Trastuzumab seit über zehn Jahren. Es gibt von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Ringversuche und Ringtests. Hier zeigt sich ganz klar, dass 80 bis 90 %, eher 90 %, aller Pathologen in Deutschland die HER2-Testung durchführen. Auch bei uns stellen sich die Patienten in der metastasierten Situation häufig bereits mit der HER2-Testung vor; natürlich nur bei den Adenokarzinomen. Das ist ein klarer Standard, in Europa sicher durchführbar und wird auch regelmäßig vergütet und von den Pathologen angeboten und gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Dann warte ich auf weitere Fragen. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es um die Operationalisierung der Endpunkte zum EORTC. Sie hatten in Ihrer Studie den EORTC QLQ-C30 und die Ösophagus-Subskala erhoben und geplant, die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung auszuwerten. In Modul 4 haben Sie die erstmalige Verschlechterung vorgelegt. Das ist mittlerweile klargeworden. Das haben wir auch verstanden, vielen Dank. Ich frage mich nur, warum Sie von Ihrer ursprünglichen Planung abgerückt sind. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Pointner, bitte.

Frau Dr. Pointner (MSD): Wir haben im Dossier die Auswertungen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt, da es in diesem Setting für uns die patientenrelevantere und eine AMNOG-etablierte Analyse ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: In der Tat ist das die häufigere Analyse. Das ist wahr. Können Sie einmal erläutern, was Sie mit „patientenrelevant“ meinen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pointner.

Frau Dr. Pointner (MSD): Für die Patienten ist es gerade im palliativen Setting durchaus relevant, wenn sie diese erste Verschlechterung haben. Das ist für den Patienten schon eine relevante Verschlechterung und nicht nur, wenn diese Verschlechterung später bestätigt wird, sondern die erste Verschlechterung ist aus unserer Sicht eine relevante Verschlechterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, das reicht mir so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Jantschak: Meine Frage zielt auch auf den Komplex Fragebögen ab. Ein Kritikpunkt des IQWiG, den Sie bisher ausgeräumt haben, war zur Operationalisierung, dass dort Unklarheiten bestanden. Aber ein anderer Punkt war, dass es scheinbar Diskrepanzen zu den im Modul 4 dargestellten Daten versus denen im Studienprotokoll gab. Darauf sind Sie auch in Ihrer Stellungnahme nicht eingegangen. Könnten Sie sich hierzu noch einmal äußern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer macht das für den pU? – Frau Pointner.

Frau Dr. Pointner (MSD): Ich bin mir nicht sicher, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe. Im Dossier haben wir die Analyse bis zur ersten Verschlechterung gezeigt, und im CSR wurde für vier Skalen der Fragebögen die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung analysiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, reicht das? – Nein.

Herr Dr. Jantschak: Ich gebe das am besten an Herrn Vervölgyi weiter. Er kann wahrscheinlich besser klarstellen, was das Problem war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, danach Herr Sievers vom GKV-SV.

Herr Dr. Vervölgyi: Als wir das Dossier bewertet haben, konnten wir nicht nachvollziehen, wieso sich im Studienbericht – – Im Studienbericht sind einzelne Skalen für die Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung ausgewertet. Da zeigten sich andere Ergebnisse als die, die im Modul 4 dargestellt waren. Uns war im Modul 4 nicht hundertprozentig klar, welche Operationalisierung gewählt worden ist. Die Ereignisraten waren im Studienbericht grundsätzlich geringer als im Modul 4. Das hätte darauf zurückzuführen sein können, dass im Modul 4 die erstmalige und im Studienbericht die erstmalig bestätigte Verschlechterung verwendet wurde. Weil jetzt durch den pU bestätigt worden ist, dass im Modul 4 etwas anderes ausgewertet wurde, nämlich die erstmalige, es also unterschiedliche Operationalisierungen zwischen Modul 4 und dem Studienbericht gibt, erklärt das die Unterschiede in den Ereignisraten und den Ergebnissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. Ich sehe, Herr Jantschak nickt. – Möchte der pU dazu etwas sagen? – Nein. Dann habe ich Herrn Sievers vom GKV-SV.

Herr Sievers: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe noch eine Frage zu der Teilpopulation in der Nutzenbewertung mit Plattenepithelkarzinom. Hier war der Anteil asiatischer Patienten mit 69 % deutlich erhöht. In den Subgruppenanalysen des EPAR zeigen sich Unterschiede in der Hazard Ratio zum Gesamtüberleben bezüglich der asiatischen und nichtasiatischen Patienten. Die Frage an die Klinker: Wie könnte man diese Unterschiede aus Ihrer Sicht erklären, dass asiatische Patienten scheinbar besser von einer Chemoimmuntherapie profitieren, und inwiefern sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sievers. – Ich schaue in Richtung von Herrn Wörmann und Herrn Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich kann gerne starten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Sie haben recht, dass es Unterschiede zwischen den Patienten mit Plattenepithelkarzinom in Asien und in Europa gibt. Insgesamt stellt man fest, dass die Patienten in Asien sowohl mit Adeno- als auch mit Plattenepithelkarzinomen länger leben. Es gibt hierzu erste Studien zur Immunologie, und es scheint so zu sein, dass die T-Zell-Antworten bei den Asiaten anders sind als bei den Europäern. Zusätzlich kann man sagen, dass in Asien die Patienten weniger Komorbiditäten haben. Wie Herr Wörmann bereits sagte, haben wir eher die Alkoholiker und die Raucher, die Plattenepithelkarzinome bekommen. In Asien ist das nicht ganz so stark ausgeprägt. Wir haben letztendlich bei den Plattenepithelkarzinomen eine etwas andere Biologie. Nichtsdestotrotz – das kann man durchgehend sagen – ist das Ergebnis in den bisherigen Studien – da kann ich unser Power-Studie, die von Deutschland organisierte internationale Studie der AIO, noch einmal erwähnen –, dass die Plattenepithelkarzinome ein sehr kurzes Überleben haben, wenn sie nur mit Cisplatin/5-FU behandelt werden. Das Ansprechen in unserer Studie lag bei 26 % und das mittlere Überleben bei ungefähr zehn Monaten. Das ist in Asien etwas besser. Insofern

brauchen wir für diese Patienten unbedingt Medikamente, um das mittlere Überleben und individuell für manche das Langzeitüberleben zu verbessern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pU das Wort geben, um zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Rettelbach?

Frau Rettelbach (MSD): Ja. – Vielen Dank für die gute Diskussion.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hat noch eine Frage? – Herr Jantschak, bitte. Entschuldigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine letzte Frage an die Kliniker, und zwar wann ein Karzinom des gastroösophagealen Übergangs als Magenkarzinom und wann als Ösophaguskarzinom klassifiziert wird.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Wir schmunzeln beide. Das ist eine Diskussion, die schon lange mit Herrn Sievert diskutiert wurde. Sie kennen vielleicht Herrn Professor Sievert. Er hat die deutschen Chirurgen über 40 Jahre stark geprägt. Die Grundidee dahinter ist, von wo aus operiert wird. Wir machen keine Zwei-Höhlen-Eingriffe, sowohl in den Brustkorb als auch in den Bauchraum. Das ist obsolet. Früher hatten die Chirurgen beim Ösophagus eine Sterblichkeit bis zu 15 %. Daher ist immer die Diskussion, wie lang der Ösophagus ist und was dazugehört.

Der gastroösophageale Übergang ist, wenn man das Endoskop nimmt, ungefähr die Z-Linie bei 40 Zentimetern. Oberhalb der Z-Linie ist der Barrett häufig die Ursache für das Adenokarzinom, die chronische Entzündung durch den Reflux, letztendlich durch die Umwandlung in die Metaplasie. Ungefähr drei bis fünf Zentimeter oberhalb der Z-Linie ist der gastroösophageale Übergang AEG 1 von Herrn Sievert. Die echten Kardiakarzinome sind AEG 2, und bis zu fünf Zentimeter unterhalb der Kardialia ist AEG 3. So definiert Herr Sievert. Er hat damals allen Chirurgen in Deutschland empfohlen, AEG 1 wird thorakal operiert, AEG 3 wird vom Magen aus operiert, und die echten AEG Kardiakarzinome sollte man so operieren, wie die Lymphknotenstreuung dominant ist. Insofern ist das ein Stück weit eine Unsicherheit, die man klinisch entscheiden muss.

Für die palliative Therapie ist das unentschieden und nicht relevant, weil die Adenokarzinome gleichbehandelt werden. Alle Adenokarzinome würden wir wie das Magenkarzinom mit einer palliativen Chemotherapie behandeln, um eine deutliche Tumorverkleinerung zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, besser hätten wir es nicht haben können. – Okay? – Wunderbar. Frau Rettelbach, jetzt dürfen Sie noch einmal beginnen.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Ich möchte zum Abschluss noch einmal den medizinischen Wert von Pembrolizumab für die Patienten in den Mittelpunkt stellen. Bisher war sowohl für das Platten- als auch für das Adenokarzinom des Ösophagus eine platin- und fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie der allgemein akzeptierte Standard, auch die zVT und Histologie. Unabhängig ist die Prognose dieser Patienten mit einem metastasierten Ösophaguskarzinom auch in einer solchen Chemotherapie äußerst ungünstig. Die beste Evidenz liegt jetzt mit den Daten von KEYNOTE 590 vor. Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer platinhaltigen Chemotherapie für alle PD-L1- und Ösophaguspatienten konnte ein erheblicher Zusatznutzen gezeigt werden, und zwar sowohl für die Platten- als auch für die Adenokarzinome des Ösophagus.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass Pembrolizumab deutlich, und zwar signifikant das Gesamtüberleben verlängern konnte und das bei einer Krebsart mit einem so aggressiven Verlauf. Das IQWiG hat dem in seiner Nutzenbewertung Rechnung getragen und zumindest für die Patienten mit Plattenepithelkarzinom einen erheblichen Zusatznutzen ausgesprochen. Aus unserer Sicht sind diese Ergebnisse – das habe ich auch bei den Fachgesellschaften herausgehört – durchaus auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Wir sehen aufgrund der vorgebrachten Argumente deshalb einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Pembrolizumab unabhängig vom Gewebetyp, also für die gesamte Studienpopulation und vertrauen darauf, dass Sie das in der Entscheidungsfindung berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rettelbach. Danke an die Experten, also Herrn Möhler und Herrn Wörmann, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke an alle, die Fragen gestellt haben. Wir werden das, was diskutiert wurde, selbstverständlich in die Abwägung einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. – Wir machen um 12 Uhr mit Cefiderocol, Reserveantibiotikum, weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:37 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-151-z Pembrolizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Pembrolizumab

[Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Karzinoms des Ösophagus oder des Adenokarzinoms des gastro-ösophagealen Übergangs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	-
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC1 Keytruda®	<u>Anwendungsgebiet laut positive opinion:</u> In combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD L1 with a CPS ≥ 10.
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	– Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: – fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Docetaxel L01CD02 generisch	Adenokarzinom des Magens Docetaxel Ribosepharm ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: – zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen.
Trastuzumab L01BC59 generisch	<u>Metastasiertes Magenkarzinom</u> Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Folinsäure
V03AF03
Leucovorin®

Calciumfolinat ist indiziert:
– in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-151-z (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 4. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	46
Referenzen	48
Anhang	50

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AEG-Tumore	Karzinome des gastroösophagealen Übergangs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDR	Clinical Decision Rule
CI	Confidence Interval
DCF	Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil
ECF	Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ECX	Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin
EK	Expertenkonsens
Embase	Excerpta Medica Database
EOX	Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin
FAMTX	5-Fluorouracil, Doxorubicin und Methotrexat
FFS	Failure Free Survival
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLO	5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin
FLOT	Docetaxel, Oxaliplatin, und 5-Fluorouracil/Folinsäure
FOLFIRI	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan
FUP	5-Fluorouracil und Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenous

LoE	Level of Evidence
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PLF	5-Fluorouracil, Folsäure und Cisplatin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relative Risk
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
XP	Capecitabin und Cisplatin

1 Indikation

Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Karzinoms des Ösophagus oder des Adenokarzinoms des gastro-ösophagealen Übergangs (insbesondere Siewert Typ I) bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Ösophaguskarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2636 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 16 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

G-BA, 2012 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil.

Anwendungsgebiet

Tesyuno® ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Zweifachkombination 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin: Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Wagner, A. D. et al., 2017 [12].

Chemotherapy for advanced gastric cancer.

Fragestellung

To assess the efficacy of chemotherapy versus best supportive care (BSC), combination versus single-agent chemotherapy and different chemotherapy combinations in advanced gastric cancer.

Methodik

Population:

- participants with histologically confirmed, unresectable (as decided by a multidisciplinary team), recurrent or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction without any prior chemotherapy or radiotherapy

Intervention/Komparator:

- First-line chemotherapy plus best supportive care (BSC) versus BSC alone
- First-line combination versus single-agent chemotherapy
- First-line 5-FU/cisplatin/anthracycline-containing combinations versus 5-FU/cisplatin combinations (without anthracyclines)
- First-line 5-FU/cisplatin/anthracycline-containing combinations versus 5-FU/anthracycline combinations (without cisplatin)
- First-line chemotherapy with irinotecan versus non-irinotecan-containing regimens
- First-line chemotherapy with docetaxel versus non-docetaxel-containing regimens
- First-line chemotherapy with capecitabine versus 5-FU-containing regimens.
- First-line chemotherapy with oxaliplatin versus the same regimen containing cisplatin
- First-line taxane-platinum-fluoropyrimidine combinations versus taxane-platinum (without fluoropyrimidine)
- First-line S-1 versus 5-FU-containing regimens

Endpunkte:

- OS, Tumor response/progression, AEs, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE and Embase up to June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

-

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 64 RCTs, of which 60 RCTs (11,698 participants)

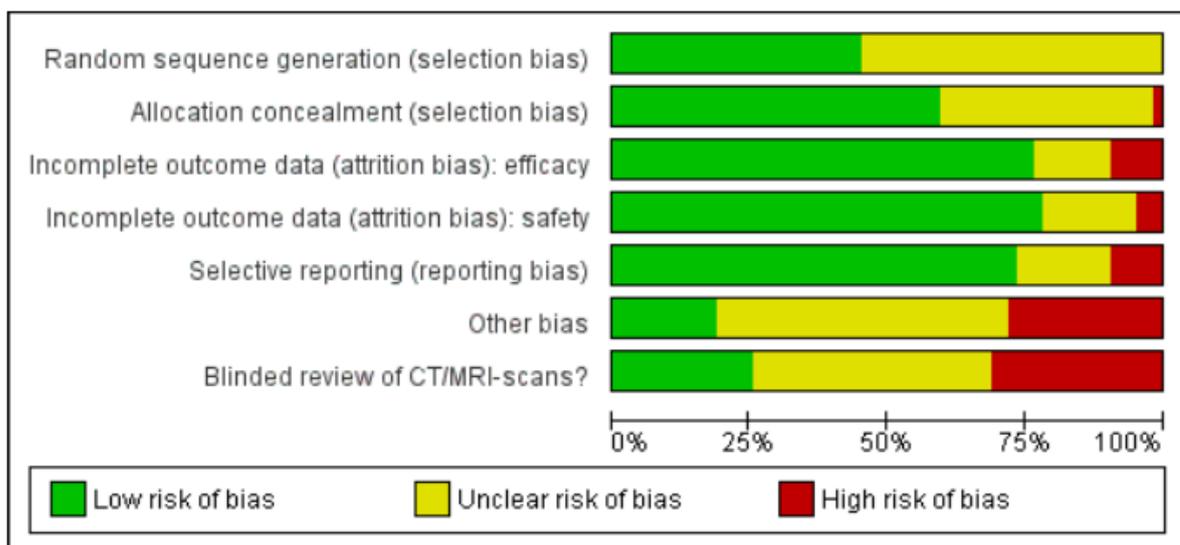
Charakteristika der Population:

- We also included studies which included participants with adenocarcinoma of the distal oesophagus. Most studies included participants with locally advanced, relapsed and/or metastatic tumours, with the greater number of participants already having metastatic disease.

Qualität der Studien:

- The quality of evidence ranged from very low to high, depending on the comparison and outcome being assessed. Reasons for down grading the quality were due to risk of bias due to lack of blinded or independent radiological review, imprecision or heterogeneity.

Figure 3. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- chemotherapy extends overall survival (OS) by approximately 6.7 months more than BSC (hazard ratio (HR) 0.3, 95% confidence intervals (CI) 0.24 to 0.55, 184 participants, three studies, moderate-quality evidence).
- Combination chemotherapy extends OS slightly (by an additional month) versus single-agent chemotherapy (HR 0.84, 95% CI 0.79 to 0.89, 4447 participants, 23 studies, moderate quality evidence), which is partly counterbalanced by increased toxicity.
- The benefit of epirubicin in three-drug combinations, in which cisplatin is replaced by oxaliplatin and 5-FU is replaced by capecitabine is unknown.
- Irinotecan extends OS slightly (by an additional 1.6 months) versus non-irinotecan-containing regimens (HR 0.87, 95% CI 0.80 to 0.95, 2135 participants, 10 studies, high-quality evidence).
- Docetaxel extends OS slightly (just over one month) compared to non-docetaxel-containing regimens (HR 0.86, 95% CI 0.78 to 0.95, 2001 participants, eight studies, high-quality evidence).
 - However, due to subgroup analyses, we are uncertain whether docetaxel containing combinations (docetaxel added to a single-agent or two-drug combination) extends OS

due to moderate-quality evidence (HR 0.80, 95% CI 0.71 to 0.91, 1466 participants, four studies, moderate-quality evidence). When another chemotherapy was replaced by docetaxel, there is probably little or no difference in OS (HR 1.05; 0.87 to 1.27, 479 participants, three studies, moderate-quality evidence). We found there is probably little or no difference in OS when comparing capecitabine versus 5-FU-containing regimens (HR 0.94, 95% CI 0.79 to 1.11, 732 participants, five studies, moderate-quality evidence).

- Oxaliplatin may extend (by less than one month) OS versus cisplatin-containing regimens (HR 0.81, 95% CI 0.67 to 0.98, 1105 participants, five studies, low-quality evidence). We are uncertain whether taxane-platinum combinations with (versus without) fluoropyrimidines extend OS due to very low-quality evidence (HR 0.86, 95% CI 0.71 to 1.06, 482 participants, three studies, very low quality evidence).
- S-1 regimens improve OS slightly (by less than an additional month) versus 5-FU-containing regimens (HR 0.91, 95% CI 0.83 to 1.00, 1793 participants, four studies, high-quality evidence), however since S-1 is used in different doses and schedules between Asian and non-Asian population, the applicability of this finding to individual populations is uncertain.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Chemotherapy improves survival (by approximately 6.7 months) and quality of life in comparison to best supportive care alone, and first-line combination chemotherapy improves survival (by one month) compared to single-agent 5-FU.

The addition of docetaxel to platinum-fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens appears to extend survival (by just over one additional month) at the cost of increased toxicity. Whether the benefit from adding a third drug (docetaxel or epirubicin) to a two-drug platinum-fluoropyrimidine chemotherapy combination outweighs its toxicity is unclear.

Consideration of the profile of side effects and the impact of these side effects on the individual person's quality of life, as well as the tumour burden and necessity to obtain a response rapidly is therefore essential in the choice of the regimen. Additionally, irinotecan-containing regimens prolonged overall survival (by an additional 1.6 months) compared to non-irinotecan-containing regimens.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Wang, G. et al., 2019 [13]

3.3 Systematische Reviews

Guo, X. et al., 2020 [5].

A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare the efficacy, prognosis, and toxicity of triplet chemotherapy with doublet chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

Methodik

Population:

- patients have pathologically proven advanced, recurrent, metastatic, or unresectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction

Intervention/Komparator:

- first-line chemotherapy setting: studies that compared at least two arms that consisted of the following chemotherapeutic drugs: fluoropyrimidine (F, either 5-fluorouracil [5-FU], capecitabine [Cap], or S-1), platinum (cisplatin [Cis] and oxaliplatin [Ox]), taxane (T) and paclitaxel), anthracycline (doxorubicin [D] and epirubicin [E]), irinotecan (I), etoposide (E), semustine (Me), mitomycin (MMC), methotrexate (Mtx), uracil (U), or tegafur (Te)

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival (PFS), time to progress (TTP), objective response rate (ORR), and toxicity.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Register of Controlled Trials and all abstracts from the annual meetings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the American Society of Clinical Oncology conferences up to October 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 RCTs involving 4540 patients and 8 types of triplet and doublet chemotherapy regimens
- Of these studies, 2380 were assigned to the triplet and 2160 to the doublet group / patients in every study ranged from 25 to 741

Charakteristika der Population:

- Median age was 51 to 70 years. In these studies, 2039 and 2501 (44.9 and 55.1%, respectively) patients were Asians and Westerners, respectively. PS was well balanced in all studies. All patients had an ECOG PS of 0 or 1.

Studienergebnisse:

- Triplet chemotherapy was superior compared with doublet chemotherapy in terms of improving median OS (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and PFS (HR = 0.82; 95% CI, 0.69–0.97; P = 0.02) and TTP (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and ORR (OR = 1.21; 95% CI, 1.12–1.31; P < 0.0001) among overall populations.
- Compared with doublet chemotherapy, subgroup analysis indicated that OS improved with
 - fluoropyrimidine-based (HR = 0.80; 95% CI, 0.66–0.96; P = 0.02), platinum-based (HR = 0.75; 95% CI, 0.57–0.99; P = 0.04), and
 - other drug-based triplet (HR = 0.79; 95% CI, 0.69–0.90; P = 0.0006) chemotherapies while
 - not with anthracycline-based (HR = 0.70; 95% CI, 0.42–1.15; P = 0.16), mitomycin-based (HR = 0.81; 95% CI, 0.47–1.39; P = 0.44), taxane-based (HR = 0.91; 95% CI, 0.81–1.01; P = 0.07), and irinotecan-based triplet (HR = 1.01; 95% CI, 0.82–1.24; P = 0.94) chemotherapies.
- For different patients, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy improved OS (HR = 0.89; 95% CI, 0.81–0.99; P = 0.03) among Western patients but did not improve (HR = 0.96; 95% CI, 0.86–1.07; P = 0.47) that among Asian patients.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, as a first-line treatment, improved OS, PFS, TTP, and OS in patients with advanced gastric cancer among overall populations, especially for fluoropyrimidine- or platinum-based triplet chemotherapy, which showed a significant improvement in OS. In the subgroup analyses, triplet chemotherapy improved OS in Western but not in Asian patients.

Zheng, Z. et al., 2020 [16].

Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

The purpose of this study is to analyze the significance of antiPD1/PD-L1 for advanced GC/GEJC.

Methodik

Population:

- patients were clinical diagnosis of advanced G/GEJ progresses on chemotherapy after failure of prior therapy

Intervention:

- chemotherapy plus PD-1/PD-L1 versus

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- efficacy and toxicity (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, Cochrane library up to June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's "Risk of bias" tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1

Brief description of included eligible studies.

Study year	Treatment regimen		No. of patients		Age (mean)		Sex (male)	
	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone
Kohel Shitara 2018	Pembrolizumab	Paclitaxel	296	296	62.5	60	202	208
Kang 2017	Nivolumab	Placebo	330	163	62	61	229	119
Y.-J. Bang 2018	Avelumab	Irinotecan; paclitaxel; BSC only	185	186	59	61	140	127

BSC=best supportive care, PD-1=programmed death 1, PD-L1=programmed death ligand-1.

Qualität der Studien:

- Moderate evidence

Studienergebnisse:

- Pooled analysis of overall survival (OS) comparing chemotherapy plus PD-1/PD-L1 with chemotherapy alone Pooling the OS demonstrated that PD-1/PD-L1 targeted agents did lead to an OS advantage (OR=0.66, 95%CI= 0.47–0.92, P=.02).
- Also, subgroup analysis revealed GEJC (OR=0.73, 95%CI=0.58–0.93, P=.01) was associated with better OS, but the GC group (OR=0.88, 95%CI=0.64–1.20, P=.41).
- Pooled analysis of progression-free survival (PFS) comparing chemotherapy plus PD-1/PD-L1 with chemotherapy alone Pooled estimates of effect sizes showed that the difference of PFS between two groups was no statistically significant (OR= 0.93, 95%CI=0.62–1.39, P=.72).
- Pooled analysis of AE comparing chemotherapy plus PD-1/ PD-L1 with chemotherapy alone: The pooling AE data did not achieve advantage in the PD-1/PD-L1 targeted agents (OR=0.53, 95%CI=0.13–2.10, P=.36). And results showed that the difference of grade 3 to 5 serious adverse events between two groups was no statistically significant (OR=0.53, 95%CI=0.16–1.74, P=.30)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study confirms that patients treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy had a better superior survival benefit with some but not all survival endpoints and with a comparable adverse event for advanced GC/GEJC. From an efficacy standpoint, further trials into immune checkpoint therapy that will benefit patients by specific molecular subtype and genomic alterations, which can be instructive in driving therapy decisions, while conferring with manageable safety profile. To further validate this treatment, the effect and safety of PD-1/PD-L1 agents should systematically subgroup analyzed in the near future.

Zhang, D. et al., 2019 [15].

A Bayesian Network Meta-Analysis for Identifying the Optimal Taxane-Based Chemotherapy Regimens for Treating Gastric Cancer.

Fragestellung

to compare the efficacy and safety of different taxane-based chemotherapy regimens against gastric cancer.

Methodik

Population:

- participants were diagnosed as gastric cancer

Intervention/Komparator:

- taxane-based chemotherapy regimens

Endpunkte:

- PFS, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, and OVID were searched for all eligible randomized controlled trials (RCTs) from inception to May 29, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 7,178 patients with gastric cancer (NMA incorporated 10 taxane-based chemotherapy regimens)

Charakteristika der Population:

- ages ranged from 19 to 87 years old

Qualität der Studien:

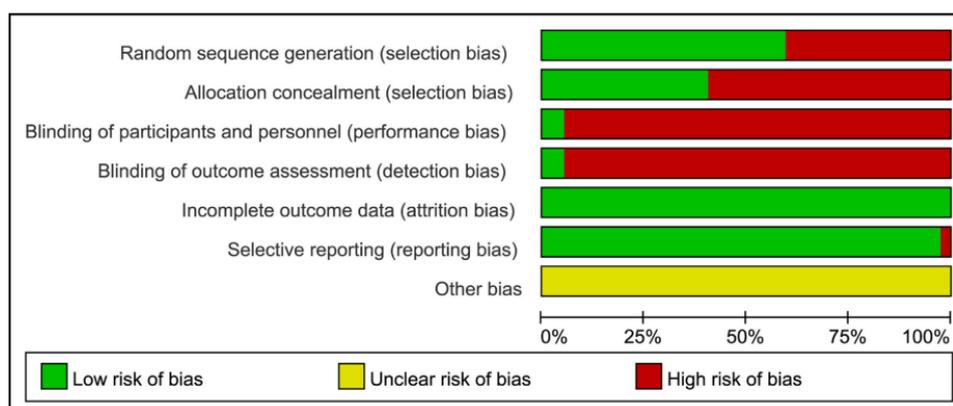


FIGURE 3 | Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

TABLE 2 | The NMA result of comparisons with significant difference.

Outcome	Comparison	OR (95% CI)	Outcome	Comparison	OR (95% CI)	Outcome	Comparison	OR (95% CI)
OS	TO vs. mTCF	3.04 (1.13,7.75)	ORR	F vs. IC	7.83 (1.34,78.44)	Neutropenia	RT vs. mTCF	0.043 (0.0034,0.51)
OS	T vs. TF	2.72 (1.19,6.33)	ORR	F vs. mCF	7.08 (1.38,62.19)	Neutropenia	RT vs. T	0.19 (0.063,0.53)
OS	TC vs. TF	2.79 (1.26,5.87)	ORR	CF vs. TO	2.57 (1.43,4.59)	Neutropenia	TOF vs. mTCF	0.067 (0.0064,0.62)
OS	I vs. TF	3.88 (1.27,12.98)	ORR	F vs. TC	6.49 (1.44,57.02)	Neutropenia	TCF vs. mTCF	0.18 (0.041,0.77)
OS	TO vs. TOF	2.90 (1.63,5.04)	ORR	F vs. TCF	6.44 (1.46,54.55)	Neutropenia	TC vs. mTCF	0.16 (0.030,0.87)
OS	TF vs. TO	0.25 (0.14,0.48)	ORR	CF vs. TF	2.63 (1.57,4.42)	Leukopenia	CF vs. EOF	40.09 (1.01,17)
OS	TF vs. mTOF	0.28 (0.11,0.77)	ORR	F vs. TO	9.00 (1.96,80.7)	Leukopenia	IF vs. mTCF	31.71 (1.06,1145)
OS	TCF vs. TO	0.40 (0.20,0.86)	ORR	F vs. TF	9.32 (2.02,81.72)	Leukopenia	ECF vs. mTCF	35.27 (1.73,1004)
OS	TOF vs. mTOF	0.39 (0.17,0.89)	ORR	EOF vs. F	0.085 (0.0079,0.53)	Leukopenia	IC vs. mTCF	5.87 (1.88,2292)
OS	RT vs. T	0.61 (0.41,0.91)	ORR	TF vs. mTCF	0.32 (0.14,0.72)	Leukopenia	I vs. mTCF	78.15 (2.09,3545)
OS	OF vs. TO	0.41 (0.19,0.93)	ORR	OF vs. RT	0.49 (0.33,0.75)	Leukopenia	TOF vs. mTCF	31.66 (2.09,705.4)
PFS	TO vs. TOF	3.80 (1,17.87)	ORR	TO vs. mTCF	0.32 (0.14,0.77)	Leukopenia	TO vs. mTCF	31.77 (2.36,629.7)
PFS	F vs. RT	24.38 (1.07,1227)	ORR	EOF vs. mTCF	0.25 (0.072,0.91)	Leukopenia	TF vs. mTCF	41.55 (3.14,819.4)
PFS	F vs. TOF	41.09 (1.09,3852)	ORR	TC vs. mTCF	0.45 (0.20,0.97)	Leukopenia	TCF vs. mTCF	39.38 (3.43,699)
ORR	F vs. OF	6.73 (1.01,70.23)	ORR	TCF vs. mTCF	0.46 (0.21,0.98)	Leukopenia	T vs. mTCF	71.42 (3.58,1889)
ORR	ECF vs. TC	1.65 (1.02,2.67)	Neutropenia	CF vs. TOF	8.58 (1.10,71.92)	Leukopenia	TC vs. mTCF	52.76 (3.68,1145)
ORR	F vs. TOF	5.69 (1.03,54.36)	Neutropenia	CF vs. RT	13.6 (1.31,134.9)	Leukopenia	OF vs. mTCF	79.97 (5.26,1821)
ORR	I vs. TF	3.42 (1.04,11.04)	Neutropenia	I vs. mTOF	44 (1.53,1576)	Leukopenia	F vs. mTCF	120.6 (7.20,2709)
ORR	IF vs. TF	1.81 (1.04,3.06)	Neutropenia	TF vs. mTOF	47.1 (1.65,1685)	Leukopenia	CF vs. mTCF	75.34 (7.90,1085)
ORR	CF vs. TCF	1.81 (1.06,3.15)	Neutropenia	F vs. mTOF	45.58 (1.66,1546)	Leukopenia	mTCF vs. mTF	0.016 (0.00058,0.34)
ORR	IF vs. TO	1.76 (1.06,2.83)	Neutropenia	CF vs. TO	9.09 (2.01,41.02)	Leukopenia	mTCF vs. mTOF	0.029 (0.00093,0.63)
ORR	T vs. TC	1.62 (1.08,2.33)	Neutropenia	TO vs. mTOF	19.06 (2.04,249.3)	Leukopenia	EOF vs. F	0.016 (0.00025,0.88)
ORR	F vs. mTF	5.94 (1.10,57.33)	Neutropenia	TOF vs. mTOF	19.9 (2.18,258)	Vomiting	EOF vs. TOF	13.35 (1.15,518.5)
ORR	F vs. IF	5.13 (1.12,46.13)	Neutropenia	EOF vs. mTOF	113.3 (3.41,4490)	Vomiting	TF vs. TOF	4.18 (1.29,12.63)
ORR	CF vs. EOF	3.26 (1.13,9.66)	Neutropenia	TC vs. mTOF	49.29 (4.02,837.2)	Vomiting	ECF vs. TOF	5.50 (1.31,29.62)
ORR	ECF vs. TO	2.29 (1.17,4.53)	Neutropenia	T vs. mTOF	69.65 (4.26,1502)	Vomiting	TO vs. TOF	6.87 (2.15,25.18)
ORR	CF vs. mCF	1.97 (1.19,3.37)	Neutropenia	TCF vs. mTOF	55.13 (4.67,883.8)	Vomiting	IF vs. TOF	19.34 (270,157.5)
ORR	T vs. TO	2.25 (1.21,4.07)	Neutropenia	OF vs. mTOF	100.2 (7.10,1751)	Vomiting	F vs. IF	0.029 (0.00083,0.46)
ORR	ECF vs. TF	2.36 (1.24,4.47)	Neutropenia	CF vs. mTOF	174.7 (12.56,3152)	Vomiting	CF vs. TO	0.29 (0.11,0.90)
ORR	CF vs. TC	1.84 (1.33,2.60)	Neutropenia	mTCF vs. mTOF	305.8 (18.62,6592)	Vomiting	CF vs. IF	0.11 (0.013,0.94)
ORR	T vs. TF	2.31 (1.34,3.95)	Neutropenia	TO vs. mTCF	0.063 (0.010,0.37)	Vomiting	TOF vs. mTCF	0.21 (0.042,0.99)

- According to the results of cluster analysis, compared with other taxane-based chemotherapy regimens, the regimens of TOF, mTCF, and TF were associated with the most favorable clinical efficacy in improving OS, PFS, and ORR. On the other hand, the regimens of T and mTF had the potential to be the most tolerable and acceptable therapeutic alternative in terms of ADRs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the current evidence suggests that the combination of taxanes (paclitaxel or docetaxel) and fluorouracil was associated with the most preferable and beneficial option for patients with gastric cancer, although additional results from multicenter trials and high-quality studies will be pivotal for supporting our findings.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Shi, J. et al., 2017 [11]

Li, B. et al., 2019 [9].

Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of DCF and ECF regimens by conducting this meta-analysis.

Methodik

Population:

- Patients diagnosed with metastatic or advanced gastric cancer

Intervention:

- docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF)

Komparator:

- epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil (ECF)

Endpunkte:

- PFS, OS, DCR, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Ovid Medline, Science Direct, Web of Science, The Cochrane Library and Scopus was performed up to August 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale (5-point) & the Newcastle-Ottawa Scale (NOS, 9-point)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven studies involving a total of 598 patients / four RCTs and three cohort studies

Charakteristika der Population:

Table 2 Characteristics of the included studies

Ref.	Yr	Intervention and control	Samples	ORR (%)	OS	PFS	Design	Quality (score)
Sadighi <i>et al</i> ^[18]	2006	DCF: D 60 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	44	42.0	-	-	RCT	5/5
		ECF: E 60mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	42	37.0	-	-		
Roth <i>et al</i> ^[10]	2007	DCF: D 85mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 300 mg/m ² /d, d1-14 (21)	41	36.6	10.4	4.6	RCT	4/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	40	25.0	8.3	4.9		
Abbasi <i>et al</i> ^[19]	2010	DCF: D 75mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	30	56.3	10.81	6.81	RS	6/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	113	31.3	8.06	5.13		
Gao <i>et al</i> ^[11]	2010	DCF: D 60 mg/m ² , d1, C 25 mg/m ² , d1-3, F 1000 mg/m ² , 46 h, pumping (21)	32	59.3	-	-	RCT	5/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 25 mg/m ² , d1-3, F 1000 mg/m ² , 46 h, pumping (21)	32	32.6	-	-		
Kilickap <i>et al</i> ^[8]	2011	DCF: D 75 mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	40	40.0	9.6	5.8	RS	7/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 250 mg/m ² /d, d1-21 (21)	40	30.0	10.1	4.4		
Teker <i>et al</i> ^[12]	2014	DCF: D 50-75 mg/m ² , d1, C 50-75 mg/m ² , d1, F 500-750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	42	26.2	11	6.0	RS	9/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	44	29.5	10	6.0		
Babu <i>et al</i> ^[9]	2017	DCF: D 75 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	28	46.4	12.5	7.5	RCT	3/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	30	26.7	9.4	5.8		

ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; ECF: Epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil; DCF: Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil; RCT: Randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

- According to the Jadad scale and NOS, five studies were of high quality (four RCTs and one cohort study), and two cohort studies were of medium quality

Table 1 Quality assessment of all included studies

Study	Selection	Comparability	Exposure	Randomization	Masking	Accountability of all patients	Quality (score)
Randomized controlled trial							
Sadighi <i>et al</i> ^[18] , 2006				**	**	*	5
Roth <i>et al</i> ^[10] , 2007				**	*	*	4
Gao <i>et al</i> ^[11] , 2010				**	**	*	5
Babu <i>et al</i> ^[9] , 2017				*	*	*	3
Retrospective study							
Abbasi <i>et al</i> ^[19] , 2010	***	**	*				6
Kilickap <i>et al</i> ^[8] , 2011	***	**	**				7
Teker <i>et al</i> ^[12] , 2014	****	**	***				9

Studienergebnisse:

- The pooled hazard ratios between the DCF and ECF groups were comparable in PFS (95%CI: 0.58-1.46, P = 0.73), OS (95%CI: 0.65-1.10, P = 0.21), and total AEs (95%CI: 0.93-1.29, P = 0.30).
- The DCF group was significantly better than the ECF group in terms of ORR (95%CI: 1.13-1.75, P = 0.002) and DCR (95%CI: 1.03-1.41, P = 0.02).
- However, the incidence rate of grade 3-4 AEs was also greater in the DCF group than in the ECF group (95%CI: 1.16-1.88, P = 0.002), especially for neutropenia and febrile neutropenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study is the latest meta-analysis to compare DCF and ECF regimens for advanced gastric cancer. From this result, we conclude that DCF regimen seems to be more suitable for advanced gastric cancer than the ECF regimen. This finding is extremely important for the research and guidance of clinical medication in related fields. DCF regimen, like most drugs, is not perfect and in some respects shows some unsatisfactory aspects. We cannot deny the effectiveness of DCF in the treatment of advanced gastric cancer, but we cannot ignore its side effects.

Cheng, J. et al., 2019 [3].

First-line systemic therapy for advanced gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to provide an updated and by far the most comprehensive systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

- Patients with previously untreated advanced gastric cancer, including locally inoperable, recurrent, and metastatic cases. Studies that contained both gastric and esophageal cancer cases were eligible

Intervention:

- different first-line systemic treatments against advanced gastric cancer, including chemotherapy and targeted medications

Komparator:

- 'FP2' (fluoropyrimidine plus platinum-based doublet), 'FC2' (5-FU plus cisplatin doublet), and 'XC2' (capecitabine plus cisplatin doublet) were common comparator nodes of network meta-analysis under different scenarios.

Endpunkte:

- PFS, ORR,

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Embase started on 1 March until 4 October 2018, covering possible indexes published from inception to October 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 119 studies

Charakteristika der Population:

- 'Fluoropyrimidine plus platinum doublet' was the most frequent node in the network (n = 45), followed by 'fluoropyrimidine plus platinumbased triplet' (n = 31), and 'fluoropyrimidine monotherapy' (n = 28). The majority of the studies featured populations with a median-age around 60 and male-dominant sex ratio. Predominantly, patients were metastatic measurable cases and had a PS of either 0 or 1.

Qualität der Studien:

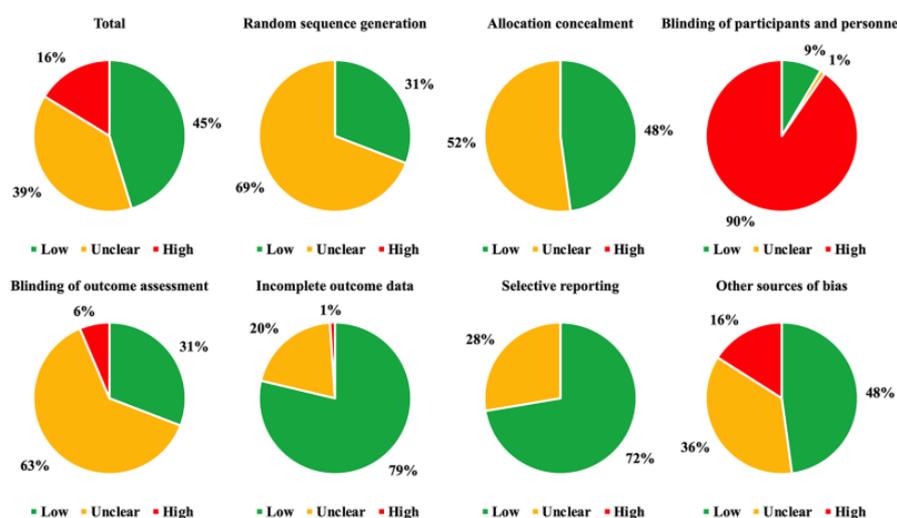


Figure 2. Risk of bias assessment in general analysis.

Studienergebnisse:

- Concerning general analysis, 'fluoropyrimidine plus platinum-based triplet' topped the overall survival hierarchy (HR 0.91 [0.83–0.99], P-score = 0.903, p = 0.04) while it ranked in second place for progression free survival and objective response rate.
- However, it displayed worse tolerability against 'fluoropyrimidine plus platinum doublet'. More specifically, 'Capecitabine plus cisplatinbased triplet plus targeted medication' topped the ranking among all fluoropyrimidine plus platinum-based regimens in additional analysis.
- Nevertheless, it did not reach statistical advantage against fluoropyrimidine plus oxaliplatin doublet in terms of survival benefits, while still displaying significantly worse safety profile.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taken together, fluoropyrimidine plus oxaliplatin doublet (especially capecitabine or S-1) should still be considered as the preferred first-line regimen owing to its comparable survival benefits and lower toxicity.

Chen, C. et al., 2019 [2].

Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of ICI in G/GEJ cancer.

Methodik

Population:

- previously treated unresectable locally advanced or metastatic G/GEJ cancer

Intervention/Komparator:

- Treatment with ICI such as CTLA-4, PD-1 or PD-L1 antibodies (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- efficacy and safety (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science were searched up to 30/09/2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2003 patients from nine clinical trials

Charakteristika der Population:

Table 1. Main characteristics of included studies.

Study author (year)	Study design	Case experimental vs control	Patients characteristics	Intervention methods
Janjigian YY <i>et al.</i> (2018) ²¹	Non-RCT phase 2	59	Locally advanced or metastatic G/GEJ or esophageal adenocarcinoma with disease progression while taking or intolerance of at least one chemotherapy regimen	Nivolumab (PD-1) 3 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i>
Kang YK <i>et al.</i> (2017) ²²	RCT phase 3	493 330 vs 163	Advanced G/GEJ cancer; refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens; ECOG 0-1; ≥ 20 years old	Nivolumab (PD-1) 3 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i> vs placebo (saline)
Shitara K <i>et al.</i> (2018) ²³	RCT phase 3	592 296 vs 296	Unresectable metastatic or locally advanced G/GEJ cancer; progression after first-line therapy with a platinum and fluoropyrimidine, or trastuzumab; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i> vs paclitaxel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,8,15/4 weeks
Fuchs CS <i>et al.</i> (2018) ²⁴	Non-RCT phase 2	259	Previously treated advanced G/GEJ cancer; had disease progression after 2 or more prior chemotherapy regimens; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i>
Kim ST <i>et al.</i> (2018) ²⁵	Non-RCT phase 2	61	metastatic or recurrent G/GEJ cancer; failure at least 1 line of chemotherapy; ECOG 0-1; ≥ 19 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i>
Muro K <i>et al.</i> (2016) ²⁶	Non-RCT phase 1b	36	PD-L1-positive advanced GC; did not set a limit for the number of previous treatment regimens; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 10 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i>
Bang YJ <i>et al.</i> (2018) ²⁷	RCT phase 3	371 185 vs 186	Recurrent, unresectable, locally advanced, or metastatic G/GEJ cancer; received two prior lines of systemic treatment; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Avelumab (PD-L1) 10 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i> vs paclitaxel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,8,15/4 weeks or irinotecan 150 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,15/4 weeks
Bang YJ <i>et al.</i> (2017) ²⁸	RCT phase 2	114 57 vs 57	Unresectable locally advanced/metastatic G/GEJ cancer; received a platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy regimen; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Ipilimumab (CTLA-4) 10 mg/kg/3 weeks <i>i.v.</i> vs best supportive care
Ralph C <i>et al.</i> (2010) ²⁹	Non-RCT phase 2	18	locally advanced or metastatic GC or esophageal adenocarcinoma; previously received at least one cisplatin-based chemotherapy; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	tremelimumab (CTLA-4) 15 mg/kg/90 days <i>i.v.</i>

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group, GC, gastric cancer; G/GEJ, gastric or gastroesophageal junction; *i.v.* intravenously; RCT, randomized controlled trial; vs versus.

Qualität der Studien:

Shitara K <i>et al.</i> (2018)	Kang YK <i>et al.</i> (2017)	Bang YJ <i>et al.</i> (2018)	Bang YJ <i>et al.</i> (2017)	
+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	Other bias

Studienergebnisse:

- Anti-PD-1 treatment improved the 12-month, 18-month overall survival (OS) rate (RR, 1.79 $p = 0.013$; 2.20 $p = 0.011$) and prolonged the duration of response (DOR) (MSR, 3.27 $p < 0.001$).
- The objective response rate (ORR) in PD-L1+ patients was greater than PD-L1- (RR, 4.31 $p < 0.001$).
- Microsatellite instability-high (MSI-H) patients had higher ORR and disease control rate (DCR) than microsatellite stability (MSS) (RR, 3.40 $p < 0.001$; 2.26 $p = 0.001$).
- The most common grade ≥ 3 treatment-related adverse events (TRAEs) were fatigue, aspartate aminotransferase increased, hepatitis, pneumonitis, colitis, hypopituitarism.
- The TRAE incidence of anti-PD-1/PD-L1 was less than chemotherapy (TRAE RR = 0.64 $p < 0.001$; ≥ 3 TRAE RR = 0.37 $p < 0.001$).
- The incidence of ≥ 3 TRAEs of anti-PD-1/PD-L1 treatment was less than that of anti-CTLA-4 (11.7% vs 43.9%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

ICI therapy has no particular advantage over standard chemotherapy and has some hysteresis, but once it works, it can achieve long-term clinical benefit for patients with advanced G/GEJ cancer. Moreover, the incidence of adverse events to anti-PD-1/PD-L1 treatment was significantly lower than that of chemotherapy. The patient's response was associated with PD-L1 expression and molecular subtypes in gastric cancer, and PD-L1+, MSI-H, EBV+ or TMB-high patients were more effective. The efficacy of anti-PD-1/PD-L1 was generally better than that of anti-CTLA-4 treatment with fewer adverse reactions. The reason for the inconspicuous results may be that most of the current studies used ICI as a 3rd-line or later monotherapy. Most of the patients included were advanced patients who were relapsed or metastasized after chemotherapy, these patient's physical condition and immune level were poor. What's more, it is of worth noting the possibility of synergism of ICI with chemotherapy, targeted biologics like VEGFR2 blockade or other ICI drugs and earlier in the adjuvant setting. Thus, ICI, especially PD-1/PD-L1 antibodies, is still very promising in the treatment of gastric cancer.

Huang, Z. H. et al., 2018 [6].

Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

To evaluate the clinical effects and safety of CET, we conducted an updated meta-analysis by retrieving published data up to June 2018.

Methodik

Population:

- Patients with esophagus cancer including esophageal squamous cell carcinoma (ESCS), adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the thoracic esophagus

Intervention/Komparator:

- CET vs. CET-free treatment

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival, response rate, disease control rate and side effects

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI database and Chinese Biomedicine Database up to May 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Thus, 10 RCTs with 1346 patients with esophageal cancer

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of 11 included studies

Subtype classification of esophageal cancer	Study (year)	Design	Disease	Arms	Country	Years enrolled	Population (N, age)	Sex: Male/Female	Follow-up duration (months)	Primary end-point	Main outcome measures
Non-metastatic esophageal cancer	Rades et al. (2014) [23]	RCT; open-label, randomized multicenter phase II study	Unresectable locally advanced esophageal cancer	Radiochemotherapy with 5FU, cisplatin, 59.4 Gy/6.5 weeks plus/minus cetuximab	Germany	NM	N = 20, NM	NM	24	Response rates	Response, PFS and survival, disease control rate
	Zhang et al. (2014)	RCT; unicentre, randomised, parallel, two-arm trial	Localized esophageal cancer	Routine chemotherapy, routine chemotherapy plus cetuximab	China	2008–2009	N = 80, 46–79 years old	52/28	36	Overall survival	Overall survival, recurrence rate, transfer rate
	Crosby et al. (2017) [21]	RCT; multicentre, randomised, open-label, parallel, two-arm, phase 2/3 trial	Localized esophageal squamous cell cancer and adenocarcinomas	CRT only, CRT plus cetuximab	UK	2008–2012	N = 258, 67 (35.7–84.1) years old	145/113	60	Overall survival	Compliance, toxicities, PFS and survival, causes of death
	Ruhstaller et al. (2017)	RCT; multicentre, randomized, open-label phase III trial	Locally advanced but resectable E5CC and thoracic esophagus adenocarcinomas	Neo-adjuvant chemotherapy followed by chemoradiation (45 Gy, docetaxel 20 mg/m ² and cisplatin 25 mg/m ² , weekly for 5 weeks) and surgery with and without cetuximab	Switzerland, Germany, Austria, France	2010–2013	N = 300, 61 (53–68) years old	263/37	72	PFS	Compliance, surgery and pathological remission rate, efficacy, safety
	Suntharalingam et al. (2017) [28]	RCT; multicentre, randomized, phase III trial	locally advanced ESCC or adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction	RT (daily radiation of 50.4 Gy/1.8 Gy fractions) + Chemo, RT + Chemo + cetuximab	USA	2008–2013	N = 328, 64 (57–71) years old	276/52	36	Overall survival	Tolerance and toxic effects, survival, response, local failure
Metastatic esophageal cancer	Lorenzen et al. (2009) [14]	RCT; multicenter, open-label, noncomparative randomized phase II study	Nonresectable, advanced ESCC, including metastatic disease	CF, CET-CF	Germany	2004–2006	N = 62, 61 (40–76) years old	52/10	24	The confirmed objective response rate	Response, safety and tolerability, PFS and survival
	Chen et al. (2014) [22]	RCT; unicentre, randomised, parallel, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	CRT only, CRT plus cetuximab	China	2011–2012	N = 40, 57.3 ± 5.3 years old	26/14	12	PFS	Response, safety, PFS and survival
	Feng et al. (2017) [25]	RCT; unicentre, randomised, parallel, two-arm trial	Thoracic esophageal carcinoma with lymph node metastasis	Radiotherapy (2.5–3.5 Gy/time, 4–5 times/week, 65–70 Gy in total) plus chemotherapy, radiotherapy plus cinobufotalin and cetuximab	China	2011–2013	N = 78, 59.35 ± 6.08 years old	43/35	36	Overall survival	Response, overall survival, quality of life, serum indicators
	Yang et al. (2017) [26]	RCT; unicentre, randomised, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	Chemotherapy, chemotherapy plus cetuximab	China	2016–2017	N = 100, 37–77 years old	61/39	1	Response rates	Response, toxic effects
	Lu et al. (2017) [16]	RCT; unicentre, randomised, parallel, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	Chemotherapy with cisplatin and 5FU, Chemotherapy with cisplatin and 5FU plus cetuximab	China	2013–2015	N = 80, 45–80 years old	51/29	12	Overall survival	CEA, SCC, response, overall survival

Abbreviations: RCT randomized controlled trial, CF cisplatin and fluorouracil, CET-CF cetuximab, cisplatin and fluorouracil, PFS progression-free survival, CRT chemoradiotherapy, ESCC esophageal squamous cell carcinoma, 5FU 5-fluorouracil, RT radiation therapy, CEA carcino embryonic antigen, SCC squamous cell carcinoma antigen, NM not mentioned

Qualität der Studien:

- All included studies were RCTs, which could be considered relatively high-quality. According to the standard scoring criteria, for these trials about non-metastatic esophageal cancer, one study scored 8 points and could be regarded as high-quality. While two studies scored 5 points and should be regarded as low-quality. The remaining two studies scored 7 points and should be regarded as moderate-quality. For the trials about metastatic esophageal cancer,

one study scored 4 points and should be regarded as low-quality. The remaining four studies scored 6–7 points and should be regarded as moderate-quality. Most studies lost points because they failed to state the method of random sequence generation, or did not adopt blinding.

Studienergebnisse:

- Five RCTs reported localized esophageal cancer and other five RCTs reported metastatic esophageal cancer:
 - For these patients with localized esophageal cancer, CET could not significantly improve the response rate, overall survival and progression-free survival (PFS, 1– 5 years). But CET treatment might increase the incidences of diarrhea (OR = 2.07; CI = 1.01–4.25) and rash (OR = 16.91; CI = 3.20–89.42).
 - For other patients with metastatic esophageal cancer, the addition of CET significantly increased the response rate (OR = 3.34; CI = 1.90–5.88), disease control rate (OR = 2.92; CI = 1.49–5.71) and 2-year overall survival (OR = 2.78; CI = 1.20–6.46) compared with the control group. However, CET could not improve the 1year overall survival and might make patients with metastatic esophageal cancer more susceptible to rash (OR = 5.50; CI = 2.14–14.14).
 - No significant differences in other adverse effects were found between the two groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the findings of the present updated meta-analysis suggested that adding CET to multimodal therapy significantly improved response rate and disease control rate for patients with metastatic esophageal cancer instead of patients with localized esophageal cancer. CET might be a safe therapeutic choice, but CET failed to significantly improve the overall survival and PFS for patients with localized or metastatic esophageal cancer. Further studies may concentrate on the efficacy of CET in esophageal cancer patients with high-expressed EGFR.

Wang, T. et al., 2019 [14].

The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies.

Fragestellung

to investigate the advantages of taxane-based over FP chemotherapy, as well as discuss its drawbacks, in the treatment of EC.

Methodik

Population:

- Patients with esophageal cancer (EC)

Intervention/Komparator:

- neoadjuvant chemotherapy (NACT), neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT), or definitive chemoradiotherapy (dCRT)

Endpunkte:

- complete response (CR), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) and grade 3/4 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase were searched for publications up to September 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of cohort studies was assessed using the nine-star Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, while the Cochrane risk of bias tool was used for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 studies with a total of 3,912 patients

Charakteristika der Population:

- Among all the included studies, 17 analyzed the benefits of neoadjuvant taxane-based therapy (neoadjuvant chemotherapy, NACT: seven studies; neoadjuvant chemoradiotherapy, NACRT: 10 studies), 11 studies analyzed the clinical benefits of taxane-based dCRT, and three studies analyzed the benefits of both dCRT and NACRT in EC.
- Taxane-based regimens included taxane-based monotherapy (paclitaxel/docetaxel), two-drugs, or three-drugs therapy. The radiation doses for dCRT and NACRT ranged from 36–70 Gy and 36–69 Gy, respectively.

Qualität der Studien:

- The quality scores of included cohort studies ranged from 6–9, with a median score of 7. All these included studies had medium-to-high quality. No high risk of bias was found in any RCTs.

Studienergebnisse:

- Better long-term survival was found in patients who received taxane-based NACT (progression-free survival (PFS): pooled HR=0.58, P=0.0008; and overall survival (OS): pooled HR=0.50, P<0.00001) and dCRT (PFS: pooled HR=0.75, P<0.0001).
- In NACRT, taxane-based treatment and FP showed similar efficacy.
- In ESCC patients, taxane-based treatment showed better OS (NACT: pooled HR=0.57, P=0.02; NACRT: pooled HR=0.51, P=0.03; and dCRT: pooled HR=0.73, P<0.0001) than FP chemotherapy.
- Furthermore, taxane-based therapy also showed a better short-term response (complete response (CR), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or pathologic complete response (pCR)).
- However, taxane-based therapy was significantly correlated with a higher incidence of grade 3/4 leukopenia, neutropenia, and diarrhea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taxane-based regimens could produce better clinical response and outcomes, but are associated with increased toxicity (mainly leukopenia, neutropenia, and diarrhea) compared to

FP regimens. EC patients who received NACT, dCRT, or those with an SCC benefit more from taxane-based therapy. In the future, more trials should be conducted, especially in SCC, to define the best niche for taxane-based regimens in the treatment of EC.

3.4 Leitlinien

Alberta Health Services, 2020 [1].

Gastric cancer, Version 5.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the treatment recommendations for adult patients with gastric cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A formal review of the guideline will be conducted in 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: 2020 (This guideline was originally developed in 2010)

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Recommendations

Stage IV (First Line)

- Palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life are indicated (e.g.: stent placement or radiotherapy to relieve dysphagia, obstruction, or bleeding).
- Palliative chemotherapy regimens are generally continued as long as tumour shrinkage or stability is confirmed, as long as the side effects remain manageable, as long as the patient wishes to continue, and as long as the treatment remains medically reasonable.
- Consider an early referral to palliative care

HER2 Normal:

- Preferred
 - Oxaliplatin/fluoropyrimidine or FOLFIRI [Level of evidence: I]
 - i. A network meta-analysis of systemic therapy for advanced gastric cancer demonstrated that anthracycline triplet chemotherapy and docetaxel, cisplatin, fluorouracil (5FU) triplets showed no benefit over fluoropyrimidine (FP: 5-fluorouracil (5FU) or capecitabine) doublets for overall survival (OS) or progression-free survival (PFS), and increased toxicity was noted.
 - ii. A fluoropyrimidine doublet containing oxaliplatin or irinotecan significantly improved overall survival compared with a fluoropyrimidine plus cisplatin (for a fluoropyrimidine plus irinotecan, the HR for death was 0.85, 95% CI 0.71-0.99; for a fluoropyrimidine plus oxaliplatin, the HR was 0.83, 95% CI 0.71-0.98). The cisplatin-fluoropyrimidine doublet was also associated with more grade 3 or 4 toxicity.

FOLFOX/CAPOX Four phase III trials have compared oxaliplatin to cisplatin based regimens (including ECF) suggesting similar efficacy. A meta-analysis of the REAL-2 trial and two randomized phase II trials comparing oxaliplatin to cisplatin based regimens demonstrated that oxaliplatin was associated with significant improvements in PFS (HR 0.88, 95% CI 0.80-0.98) and overall survival (HR for death 0.88, 95% CI 0.78-0.99), and with less neutropenia, anemia, alopecia, and thromboembolic events, but with more neurotoxicity and diarrhea.

FOLFIRI

- Suitable first or second line regimen for patients with an ECOG of 0-2: Irinotecan (180 mg/m² IV over ninety minutes) and Leucovorin (400 mg/m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (2400 mg/m² as 46 hour infusion) every 2 weeks.
- FOLFIRI followed by ECX was compared to the reverse sequence in the first line setting of metastatic GE junction/gastric adenocarcinoma. The dosing and duration of Capecitabine in the ECX arm (oral Capecitabine 1g/m² twice per day from day 2 to day 15 every 3 weeks) was different than in the REAL-2 trial.
- FOLFIRI followed by ECX was superior to the reverse strategy for the primary endpoint of time to treatment failure (5.08 months versus 4.24 months, HR 0.77, CI 95% 0.63-0.83, p = 0.008). There were no significant differences in PFS or OS between the two sequences.

iv. Patients who received first line ECX had higher rates of grade 3/4 toxicities, especially hematological ones.

Palliative Chemotherapy Options (Established in the REAL-2 Clinical Trial) include:

Triplet regimens with anthracyclines are historically considered as options, but no longer preferred due to increased rates of toxicity, without clear improvements in PFS or OS.

- i. ECX or EOX: Epirubicin (50 mg/m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two to five hours) are administered on day one, and Capecitabine 625 mg/m² PO Q12h is administered for twenty-one consecutive days.
- ii. ECF or EOF: Epirubicin (50 mg/m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two to five hours) are administered on day one, and 5Fluorouracil (200 mg/m²/day) is administered as a continuous intravenous infusion through a central venous catheter (“CVC”), peripherally inserted central catheter (“PICC line”), or port.
- iii. Capecitabine-based combination regimens (e.g.: ECX, EOX, CX) offer a superior response rate (45.6% versus 38.4%, OR 1.38, CI 95% 1.10-1.73, p = 0.006) and overall survival (HR 0.87, CI 95% 0.77-0.98, p = 0.02) when compared to 5-Fluorouracil-based combination chemotherapies (e.g.: ECF, EOF, CF).
- iv. Oxaliplatin is the preferred platinum as it reduces the risk of death (HR 0.88, CI 95% 0.78-0.99, p = 0.04), progression (HR 0.88, CI95% 0.80-0.98, p = 0.02), and thromboembolism.

HER2 Positive:

HER2 over-expression can be demonstrated in 16% of gastric cancers. The addition of Trastuzumab to six three-week cycles of Cisplatin 80 mg/m² IV on day one plus either Capecitabine 1,000 mg/m² po BID for fourteen days or 5-Fluorouracil 800 mg/m² continuous IV infusion on days one through five was associated with a superior progression-free (6.7 months versus 5.5 months, HR 0.71, CI95% 0.59-0.85, p = 0.0002) and overall survival (13.8 months versus 11.1 months, HR 0.74, CI95% 0.60-0.91, p = 0.0046).²⁸ In a pre-planned exploratory analysis, the subset of patients with high-level HER2 expression (immunohistochemistry scores (IHC) of 2+ with FISH positivity or IHC3+) achieved a median overall survival of 16.0 months. [Level of evidence: I]

In the updated survival analysis, the median overall survival for the addition of trastuzumab was 13.1 months as compared to 11.7 months for the chemotherapy alone arm (HR 0.80, CI95% 0.67- 0.91). In the updated preplanned analysis, only the patients in the IHC3+ subgroup showed a statistically significant survival benefit (18.0 months vs 13.2 months, HR 0.66 (CI95% 0.50-0.87)). [Level of evidence: 1]

Contraindications to platinum/fluoropyrimidine or FOLFIRI

- In patients who have a contraindication to a platinum/fluoropyrimidine combination, or FOLFIRI, the following regimen may be considered as an alternative but it does not have the same degree of survival benefit: a. ELF: Three-week cycles where Etoposide (120 mg/m² IV), Leucovorin (300 mg/m² IV), and 5Fluorouracil (500 mg/m² IV) are administered on days one, two, and three.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018 [8].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus

Zielsetzung

In der Leitlinie "Ösophagzskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Zu insgesamt 22 Fragestellungen wurden im Rahmen der Aktualisierung 2017-2018 systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Berücksichtigt wurden dabei Publikationen seit 2013. Die Suchen wurden in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche sowie in der Cochrane Library zwischen dem 24.07.2017 und dem 04.08.2017 durchgeführt.

LoE

Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 (siehe Anhang Tabelle 1)

GoR

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann / kann verzichtet werden

Empfehlungen

Palliative Chemotherapie: Erstlinientherapie

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [111, 316, 498-501]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei negativem HER2-Status soll hierbei eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)- und Fluoropyrimidin-haltige Zwei- oder Dreifachkombination eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [316, 498-505]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Vor Einleitung einer systemischen palliativen Chemotherapie soll der HER2-Status als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (95 %)	

Hintergrund

In mehreren randomisierten Phase-III-Studien für das Magenkarzinom stellte die Subgruppe der Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges und der distalen Adenokarzinome des Ösophagus einen erheblichen Anteil der Studienpopulation dar [498-502, 506]. So konnte mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Kombinationschemotherapie mit Docetaxel oder Epirubicin eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Überlebens, der Zeit bis zur Tumorprogression und ein Vorteil in der Lebensqualität gegenüber älteren Chemotherapie-Protokollen (FUP, FAMTX) nachgewiesen werden (DCF vs. FUP: Mediane Überlebenszeit 9,2 Monate vs. 8,6 Monate [p = 0,02] und progressionsfreies Überleben 5,6 Monate vs. 3,7 Monate [p < 0,001] sowie ECF vs. FAMTX: Mediane Überlebenszeit 8,9 Monate vs. 5,7 Monate [p = 0,0009] und FFS 7,4 Monate vs. 3,4 Monate [p = 0,00006]) [499, 501].

Patienten mit negativem HER2-Status soll daher eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Zwei- oder Dreifachkombination angeboten werden. Hierbei kommen u. a. folgende Kombinationen in Betracht: S-1/Cisplatin oder Capecitabin/Cisplatin [XP], infusionales 5-Fluorouracil, Folinsäure und Cisplatin [PLF], Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX], Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin [EOX], Epirubicin, Cisplatin, infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel, Cisplatin, infusionales 5-Fluorouracil [DCF], infusionales 5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin (FLO) oder die Kombination aus 5-Fluorouracil (infusional), Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Regime) [53, 111, 404, 498-508].

Bei der Auswahl der Therapieregime sind Allgemeinzustand, Alter, Begleiterkrankungen, Toxizitäten der Therapie und die individuelle Situation des Patienten zu berücksichtigen. Ist eine

Docetaxel-basierte Dreifachkombination indiziert, sollten modifizierte Schemata dem klassischen DCF-Regime vorgezogen werden, da das DCF-Regime mit einer erhöhten Toxizität assoziiert ist. In mehreren zum Teil randomisierten Phase-II-Studien konnte gezeigt werden, dass u. a. die Kombination aus 5-Fluorouracil (infusional), Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Regime) eine dem DCF-Regime vergleichbare Aktivität bei günstigerem Nebenwirkungsprofil aufweist [507].

Für ältere Patienten konnte in mehreren klinischen Studien gezeigt werden, dass die Kombination aus Oxaliplatin mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) hinsichtlich der Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Das mediane Alter der Patienten lag in diesen Studien zwischen 70-77 Jahren. Das mediane Überleben betrug 9,5 bis 11,7 Monate [509-512].

Patienten mit positivem HER2-Status soll eine Therapie mit Trastuzumab und einer Platin-basierten Kombination mit einem Fluoropyrimidin [Capecitabin oder infusionales 5-Fluorouracil] angeboten werden.

9.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	<p>Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus kann eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität.</p> <p>Hierbei kann eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden. Ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert.</p>	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) kann eine systemische palliative Chemotherapie mit dem Ziel einer Erhaltung der Lebensqualität angeboten werden. Ein klinisch relevanter lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert. Die Datenlage ist hinsichtlich randomisierter klinischer Studien sehr begrenzt und bezieht sich oft nur auf eine Subpopulation von Patienten [53, 111, 127, 498, 513, 514].

In den publizierten klinischen Studien wurde häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (infusionales 5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. In anderen Studien wurden Platin-basierte Kombinationen u. a. mit Taxanen untersucht.

Stellenwert der "Targeted Therapy"

9.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1b	<p>Aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin).</p> <p>Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Magenkarzinom [18]</p>	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation für Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.

In einer Phase-III-Studie (ToGA-Studie) verbesserte der HER2-Antikörper Trastuzumab das OS und PFS von Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges, deren Tumoren entweder immunhistochemisch HER2-positiv (IHC 3+) waren oder eine Amplifikation des HER2-Gens in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung aufwiesen (FISH+). Zugelassen in Europa ist der Antikörper allerdings nur, wenn die Tumoren IHC3+ oder IHC2+ und FISH+. Interessanterweise scheinen die AEG I Tumoren, d. h. die distalen Adenokarzinome des Ösophagus (Barrettkarzinome) besonders häufig HER2 positiv zu sein [18, 228].

In einer Phase-3-Studie mit 780 Patienten wurde der Stellenwert von Pertuzumab in der Erstlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Jacob-Studie, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>). Der primäre Endpunkt einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung wurde nicht erreicht. Das mediane Überleben lag für die Pertuzumab-basierte Kombination bei 17,5 Monaten gegenüber 14,2 Monaten für die Standardtherapie mit Trastuzumab, Cisplatin, Fluoropyrimidin (Capecitabin oder 5-Fluorouracil) (HR 0,84 p=0,0565). Damit ergibt sich derzeit keine Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der Therapie des HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>).

[18] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Registernummer 032-009-OL). *Z Gastroenterol* 2011;49(04):461-531.

[53] Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449-1472.

[111] Lerut T, Stordeur S, Verleye L, Vlayen J. Clinical Practice Guidelines Upper Gastrointestinal Cancer – update 2012.

[127] Network, S.I.G. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. 2006.

[228] Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742):687-97.

[316] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". *Z Gastroenterol* 2011;49(4):461-531.

[404] Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2015;18:550-563.

[498] Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46.

[499] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):261-267.

[500] Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):1996-2004.

[501] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-4997.

- [502] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547-1553.
- [503] Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1435-1442.
- [504] Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-673.
- [505] Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20(9):1529-1534.
- [506] Lutz MP, Wilke H, Wagener DJT, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2007;25(18):2580-2585.
- [507] Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19(11):1882-1887.
- [508] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network. 2011.
- [509] Xiang XJ, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, Feng M, et al. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2012;58(1):1-7.
- [510] Catalano V, Bissonni R, Graziano F, Giordani P, Alessandrini P, Baldelli AM, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer* 2013;16(3):411-419.
- [511] Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with esophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013;49(4):835-842.
- [512] Hall PS, Lord SR, Collinson M, Marshall H, Jones M, Lowe C, et al. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). *Br J Cancer* 2017;116(4):472-478.
- [513] Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res* 2007;27(4C):2705-2714.
- [514] NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress. National Comprehensive Cancer Network. 1999.
- [522] Thuss-Patience, P.C., et al., Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*, 2011. 47(15): p. 2306-14.
- [523] Hironaka, S., et al., Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(35): p. 4438-44.
- [524] Ford, H.E., et al., Docetaxel versus active symptom control for refractory esophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(1): p. 78-86.
- [525] Fuchs, C.S., et al., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2014. 383(9911): p. 31-9.
- [526] Wilke, H., et al., Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. 1224-35.
- [527] Thallinger, C.M., M. Raderer, and M. Hejna, Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29(35): p. 4709-14.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018 [7].

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs.

Methodik
Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Spätestens 2023 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen

Recherche/Suchzeitraum:

- pubmed und CENTRAL
- Zeitraum: 01/2012- 03/2017 (letzte Aktualisierung AG2: 26.09.2017)

LoE/GoR
Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 9: Schema der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Medikamentöse Tumorthherapie

12.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [609, 638-658]	
	Starker Konsens (96%)	
12.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo (alt) [539, 540, 575, 638, 647, 665-669]	
	Starker Konsens (100%)	
12.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
	Starker Konsens (100%)	

Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

12.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden.	
0	Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Starker Konsens (100%)	
12.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad 0	Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität erwogen werden.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Konsens (86%)	
12.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Wenn eine taxan-basierte Dreifachkombination geplant ist, soll ein modifiziertes DCF-Schema (z.B. FLOT) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 17: Randomisierte Studien zum Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien

Referenz	Patienten N =	Therapie- Regime	Ansprechrate	Medianes Gesamtüberleben
Van Cutsem [679]	445	DCF vs. CF	36,7% vs. 25,4%	9,2 Monate vs. 8,2 Monate
Lorenzen [687]	60	T-PLF	47%	17,3 Monate *
Al Batran [665]	59	FLOT	57,7%	11,1 Monate
Shah [685]	85	mDCF vs. DCF	49% vs. 33%	18,8 Monate vs. 12,6 Monate

* 20 Patienten hatten lokal fortgeschrittene nicht metastasierte Stadien

12.10.	Evidenzbaiserte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei der Therapieentscheidung zwischen Oxaliplatin und Cisplatin sollen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 18: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien [638]

Referenz	Patienten N =	Therapieregime	Ansprechrate	Medianes Überleben
Al-Batran [542]	112	FLO	34,8%	10,7 Monate
	106	FLP	24,5%	8,8 Monate
Al-Batran [542] Subgruppe >64 Jahre	46	FLO	41,3%	13,9 Monate
	48	FLP	16,7%	7,2 Monate
Cunningham [540]	245	ECF	42,4%	9,3 Monate
	244	EOX	47,9%	11,2 Monate

12.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Die Therapieentscheidung zwischen oralen und infusionalen Fluoropyrimidinen soll aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen und Präferenz des jeweiligen Patienten berücksichtigen.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 19: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien

Studie	Patienten N=	Therapieregime	Ansprechrte	Medianes Überleben
Cunningham [540]	480	Capecitabin-haltig ECX oder EOX	44,6%	10,9 Monate
Cunningham [540]	484	5-FU-haltig ECF oder EOF	39,4%	9,6 Monate
Kang [539]	160	XP Capecitabin/Cisplatin	41%	10,5 Monate
Kang [539]	156	FP 5-FU/Cisplatin	29%	9,5 Monate
Ajani [690]	527	SP S-1/Cisplatin	29,1%	8,6 Monate
Ajani [690]	526	FP 5-FU/Cisplatin	31,9%	7,9 Monate

Vorgehen bei metastasierten Karzinomen mit HER-2- Überexpression/-Amplifikation

12.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	
Level of Evidence 1b	DeNovo (alt): [575, 692]	
	Konsens (92%) – 8 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

12.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [693]	
	Starker Konsens (100%)	

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [10].

Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

Zielsetzung

This guideline focuses on the assessment and management of oesophago-gastric cancer in adults. This includes oesophageal cancer, gastric cancer, and cancer occurring at the oesophageal-gastric junction.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated in May 2017. Any studies added to the databases after this date (even those published prior to this date) were not included unless specifically stated in the text.

LoE

Tabelle 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low	Any estimate of effect is very uncertain.
----------	---

GoR

Recommendations were drafted on the basis of the group's interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action. [...] When clinical and economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the group drafted recommendations based on their expert opinion.

[...] the word "offer" was used for strong recommendations and "consider" for weak recommendations.

Empfehlungen

First-line palliative chemotherapy for locally advanced or metastatic oesophago-gastric cancer

Review question: What is the optimal palliative first-line systemic chemotherapy for locally advanced and/or metastatic oesophago-gastric cancer?

35. Offer trastuzumab (in combination with cisplatin¹ and capecitabine or 5-fluorouracil) as a treatment option to people with HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction [...].
36. Offer first-line palliative combination chemotherapy to people with advanced oesophago-gastric cancer who have a performance status 0 to 2 and no significant comorbidities. Possible drug combinations include:
 - doublet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine² in combination with cisplatin¹ or oxaliplatin³
 - triplet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine in combination with cisplatin or oxaliplatin plus epirubicin⁴.

Discuss the benefits, risks and treatment consequences of each option with the person and those important to them (as appropriate).

¹Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], cisplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

²Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], capecitabine did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

³Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], oxaliplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

⁴Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], epirubicin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information

9.2.6 Evidence statements

9.2.6.1 Comparison 1: Combination versus single-agent chemotherapy

9.2.6.1.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (HR 0.77, 95% CI: 0.65-0.91).

9.2.6.1.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (OR 1.31, 95% CI: 0.38-4.55).

9.2.6.1.3 Treatment-related toxicity: Nausea and vomiting

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.44, 95% CI: 0.69-3.02).

9.2.6.1.4 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.28, 95% CI: 0.07-21.75).

9.2.6.2 Comparison 2: 5-FU/cisplatin combinations with or without anthracycline

9.2.6.2.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 167 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.70, 95% CI: 0.43-1.15).

9.2.6.2.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 1 RCT with 91 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.95, 95% CI: 0.58-1.57).

9.2.6.3 Comparison 3: 5-FU/anthracycline combinations with or without cisplatin

9.2.6.3.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 175 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with 5-FU/anthracycline/cisplatin versus 5-FU/anthracycline alone (HR 0.70, 95% CI: 0.54-0.89).

9.2.6.4 Comparison 4: Irinotecan versus non-irinotecan containing combinations

9.2.6.4.1 Overall survival

Low quality evidence from 4 RCTs with 615 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in survival in groups treated with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.73-1.05).

9.2.6.4.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression-free survival in groups treated

with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.83, 95% CI: 0.68-1.01).

9.2.6.4.3 Treatment-related death

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in terms of treatment-related death in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.21, 95% CI: 0.05-0.98).

9.2.6.4.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 535 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.65, 95% CI: 0.34- 1.24).

9.2.6.5 Comparison 5: Docetaxel versus non-docetaxel containing combinations

9.2.6.5.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 1048 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in overall survival in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.87, 95% CI: 0.76-1.01).

9.2.6.5.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 5 RCTs with 1067 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (OR 0.75, 95% CI: 0.33-1.67).

9.2.6.5.3 Time to progression

Very low quality evidence from 3 RCTs with 603 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (HR 0.85, 95% CI: 0.56, 1.29).

9.2.6.5.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 5 RCTs with 924 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.85, 95% CI: 0.65, 1.10).

9.2.6.5.5 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 31.25, 95% CI: 1.89, 516.54).

9.2.6.5.6 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Very low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.65, 95% CI: 0.29, 1.44).

9.2.6.5.7 Quality of life

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in quality of life for all domains in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations.

9.2.6.6 Comparison 6: Oral versus IV 5-FU combinations

9.2.6.6.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.77-0.99).

9.2.6.6.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression free survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.89, 95% CI: 0.79-1.01).

9.2.6.6.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.5, 95% CI: 0.05-5.42).

9.2.6.6.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.62-1.6).

9.2.6.6.5 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.81, 95% CI: 0.56-1.16).

9.2.6.6.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 1.31, 95% CI: 0.84-2.03).

9.2.6.7 Comparison 7: Cisplatin versus oxaliplatin combinations

9.2.6.7.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.91, 95% CI: 0.80-1.04).

9.2.6.7.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.90, 95% CI: 0.79-1.02).

9.2.6.7.3 Treatment-related death

Very low quality evidence from 3 RCTs with 363 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.42, 95% CI: 0.06-2.81).

9.2.6.7.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 214 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.42-2.36).

9.2.6.7.5 Treatment-related toxicity: any severe

Very low quality evidence from 1 RCT with 77 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in any severe toxicity (grade 3 or 4) in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 1.01, 95% CI: 0.74-1.39).

9.2.6.7.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 3.04, 95% CI: 1.83-5.04).

9.2.6.7.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant harmful effect in nausea and vomiting in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations, but there is uncertainty around the estimate (RR 1.41, 95% CI: 0.99-2.03).

9.2.6.8 Comparison 8: 5-FU combinations versus non-5-FU combinations

9.2.6.8.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.59, 95% CI 0.46-0.75).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Moderate quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.61, 95% CI 0.45-0.84).

Low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.56, 95% CI 0.39-0.81).

9.2.6.8.2 Two-year survival

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in two year survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU irinotecan based combinations (HR 3.07, 95% CI 0.66-14.37).

9.2.6.8.3 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.37, 95% CI 0.28-0.48).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

High quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.34, 95% CI 0.25-0.48).

Moderate quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.41, 95% CI 0.26-0.64).

9.2.6.8.4 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.34, 95% CI: 0.01-8.27).

9.2.6.8.5 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 2 RCTs with 231 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.64, 95% CI: 0.31-1.34).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, irinotecan based combinations (RR 0.61, 95% CI: 0.25-1.54).

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, cisplatin based combinations (RR 0.69, 95% CI: 0.20-2.33).

9.2.6.8.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant harmful effect in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 2.63, 95% CI: 1.23-5.64).

9.2.6.8.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 7.17, 95% CI: 0.92- 55.76).

9.2.6.9 Comparison 9: Platinum combinations versus taxane combinations

9.2.6.9.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (HR 0.75, 95% CI: 0.47-1.20).

9.2.6.9.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.92, 95% CI: 0.18-20.42).

9.2.6.9.3 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.44, 95% CI: 0.43-4.77).

9.2.6.9.4 Treatment-related toxicity: any severe

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.17, 95% CI: 0.86-1.59).

9.2.6.10 Comparison 10: FOLFIRI versus epirubicin/cisplatin/capecitabine

9.2.6.10.1 Overall survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.01, 95% CI: 0.82-1.24).

9.2.6.10.2 Progression-free survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 0.99, 95% CI: 0.81-1.21).

9.2.6.10.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.39, 95% CI: 0.45-4.30).

9.2.6.10.4 Treatment-related toxicity: any severe

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated a clinically significant harmful effect in treatment-related toxicity in groups treated with epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations versus FOLFIRI combinations (RR 1.69, 95% CI: 1.39-2.07).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"]
2	[mh Adenocarcinoma]
3	[mh Esophagogastric Junction]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(gastric OR stomach OR esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag*):ti,ab,kw
6	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
7	{AND #5-#6}
8	(siewert*):ti,ab,kw
9	{OR #4, #7-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms/therapy"[mh] OR "Stomach Neoplasms/therapy"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]
8	#5 AND #6 AND #7
9	siewert*[tiab]
10	#4 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR

	(study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw] AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
12	((#11) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms"[mh] OR "Stomach Neoplasms"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	#5 AND #6
8	siewert*[tiab]
9	#4 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Health Services.** Gastric cancer, Version 5 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2020. [Zugriff: 09.11.2018]. (Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>.
2. **Chen C, Zhang F, Zhou N, Gu YM, Zhang YT, He YD, et al.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2019;8(5):e1581547.
3. **Cheng J, Cai M, Shuai X, Gao J, Wang G, Tao K.** First-line systemic therapy for advanced gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919877726.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-35/2012-12-20_Geltende-Fassung_Tegafur_Gimeracil_Oteracil_D-033.pdf.
5. **Guo X, Zhao F, Ma X, Shen G, Ren D, Zheng F, et al.** A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):1125.
6. **Huang ZH, Ma XW, Zhang J, Li X, Lai NL, Zhang SX.** Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2018;18(1):1170.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. 08.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_2/LL_Oesophagus_Langversion_2.0.pdf.
9. **Li B, Chen L, Luo HL, Yi FM, Wei YP, Zhang WX.** Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2019;7(5):600-615.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 02.07.2020]. (NICE Guideline; Band 83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.

11. **Shi J, Gao P, Song Y, Chen X, Li Y, Zhang C, et al.** Efficacy and safety of taxane-based systemic chemotherapy of advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):5319.
12. **Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al.** Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(8):Cd004064. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>.
13. **Wang G, Yang B, Fu Z, Wang X, Zhang Z.** Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2019;24(6):614-623.
14. **Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, Zhu C, Lu L, et al.** The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:539-553.
15. **Zhang D, Wu JR, Duan XJ, Wang KH, Zhao Y, Ni MW, et al.** A Bayesian Network Meta-Analysis for Identifying the Optimal Taxane-Based Chemotherapy Regimens for Treating Gastric Cancer. *Front Pharmacol* 2019;10:717.
16. **Zheng Z, Guo Y, Zou CP.** Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(7):e18332.

Anhang

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [8].)

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo