



IQWiG-Berichte – Nr. 1334

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

Addendum zum Auftrag A21-144

Addendum

Auftrag: A22-37
Version: 1.1
Stand: 25.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Addendum zum Auftrag A21-144

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.03.2022

Interne Auftragsnummer

A22-37

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Katharina Hirsch
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Pembrolizumab, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03189719, NCT02494583

Keywords

Pembrolizumab, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03189719, NCT02494583

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	xvi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18).....	2
2.2 Abbruch wegen UEs.....	3
2.3 Fragestellung A	3
2.3.1 Verzerrungspotenzial.....	3
2.3.2 Ergebnisse.....	4
2.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	9
2.3.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	11
2.3.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	16
2.4 Fragestellung B1.....	17
2.4.1 Verzerrungspotenzial.....	17
2.4.2 Ergebnisse.....	17
2.4.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	26
2.4.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	28
2.4.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	32
2.5 Zusammenfassung.....	33
3 Literatur	35
Anhang A Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs	36
Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte.....	41
B.1 Fragestellung A	41
B.1.1 Morbidität.....	41
B.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	59
B.1.3 Abbruch wegen UEs.....	65
B.1.4 Subgruppenanalysen.....	65
B.2 Fragestellung B1.....	66
B.2.1 Morbidität.....	66
B.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	92
B.2.3 Abbruch wegen UEs.....	104

B.2.4 Subgruppenanalysen.....	106
Anhang C Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS (Fragestellung B1: Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS $\geq$ 10, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen; Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	5
Tabelle 2: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	10
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10).....	12
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10)	16
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	18
Tabelle 6: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	27
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10).....	29
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10)	33
Tabelle 9: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	34
Tabelle 10: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10	36
Tabelle 11: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590	39

Tabelle 12: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062	40
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	41
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	42
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	43
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	44
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	45
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	46
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	47
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	48
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Essen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	49
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Reflux (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	50

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	51
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Speichelschlucken (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	52
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlucken (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	53
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundtrockenheit (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	54
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Geschmackssinn (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	55
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Husten (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	56
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sprechen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	57
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	58
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	59
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	60
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	61

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	62
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	63
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	64
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	65
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10	65
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	66
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	67
Abbildung 29: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	67
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	68
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	69

Abbildung 32: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	69
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	70
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	71
Abbildung 35: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	71
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	72
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	73
Abbildung 38: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	73
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	74
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	75

Abbildung 41: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	75
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	76
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	77
Abbildung 44: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	77
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	78
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	79
Abbildung 47: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	79
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	80
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	81

Abbildung 50: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	81
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Essen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	82
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Reflux (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	83
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	84
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Speichelschlucken (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	85
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlucken (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	86
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundtrockenheit (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	87
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Geschmackssinn (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	88
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Husten (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	89

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sprechen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	90
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	91
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	92
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	93
Abbildung 63: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	93
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	94
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	95
Abbildung 66: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt körperliche Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	95
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	96

Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	97
Abbildung 69: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	97
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	98
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	99
Abbildung 72: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	99
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	100
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	101
Abbildung 75: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	101
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	102
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	103

Abbildung 78: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	103
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	104
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	105
Abbildung 81: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	105
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundtrockenheit (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (weiblich vs. männlich), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10	106

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
CPS	Combined positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-OES18	Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module 18
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 29.03.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-144 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Klarstellung zur Operationalisierung der folgenden Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier:

- Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30] und EORTC Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module 18 [QLQ-OES18])
- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs): Zeit bis Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

Darüber hinaus werden aus Konsistenzgründen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) die Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte für die Patientengruppe B1 ergänzend in Anhang C dargestellt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

1.1 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 21.04.2022 ersetzt die Version 1.0 des Addendums zur Dossierbewertung A21-144 vom 14.04.2022. Neben redaktionellen Anpassungen wurde folgende Änderung in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 vorgenommen:

- In Tabelle 4 der Version 1.0 des Addendums ist als Wahrscheinlichkeit für den statistisch signifikanten Effekt des Endpunkts Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU fälschlicherweise ein Hinweis anstelle eines Anhaltspunkts angegeben. Dies wurde in Tabelle 4 der vorliegenden Version des Addendums korrigiert.
- Ergänzende Darstellung der Responderanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte für die Patientengruppe B1 in Anhang C.

Die Änderungen haben keinen Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab wurde für Fragestellung A der Dossierbewertung (Erstlinientherapie erwachsener Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren und Combined Positive Score[CPS] ≥ 10) die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KEYNOTE 590 herangezogen. Für Fragestellung B1 (Erstlinientherapie erwachsener 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 und CPS ≥ 10) wurden die RCTs KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 herangezogen. In der Studie KEYNOTE 590 wird Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU) gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (Placebo + Cisplatin + 5-FU) verglichen. Der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleich der Studie KEYNOTE 062 ist Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin) sowie gegenüber Placebo + Cisplatin in Kombination mit entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin (Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin).

Im den folgenden Abschnitten werden die Klarstellungen des pU in seiner Stellungnahme zu den Operationalisierungen der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 (Abschnitt 2.1) sowie Abbruch wegen UEs (Abschnitt 2.2) bewertet. In den Abschnitten 2.3 und 2.4 erfolgt je nach Fragestellung die Bewertung der Ergebnisse zu diesen Endpunkten sowie deren Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung.

2.1 Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18)

Zur Operationalisierung der mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 erhobenen Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität in der Studie KEYNOTE 590 liegen in Modul 4 A des Dossiers widersprüchliche Angaben vor. Der pU gibt in seinem Dossier an, Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vorzulegen. Vereinzelt benennt der pU die Operationalisierung der dargestellten Auswertungen jedoch als Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung, ohne zu beschreiben, wie eine bestätigte Verschlechterung definiert ist. Im Studienbericht der Studie KEYNOTE 590 finden sich Ergebnisse zur Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung für einzelne Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OES18. Diese im Studienbericht dargestellten Ergebnisse weichen von den in Modul 4 A dargestellten Ergebnissen für die entsprechenden Skalen ab. Insgesamt war für die Dossierbewertung unklar, ob sich die Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 A und den im Studienbericht dargestellten Ergebnissen allein durch eine unterschiedliche Operationalisierung in den beiden Quellen erklären lassen.

Aus diesen Gründen wurden die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 in der Dossierbewertung A21-144 als nicht verwertbar angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen [1].

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pU nun klargestellt, dass es sich bei der Operationalisierung der in Modul 4 A des Dossiers dargestellten Auswertungen um die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte handelt (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100).

Der pU begründet in seiner schriftlichen Stellungnahme ebenso wie in seinem Dossier nicht, warum für die Auswertungen in Modul 4 A die Operationalisierung als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte verwendet wurde, die von der im Studienbericht verwendeten Operationalisierung als Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte abweicht. Da die Operationalisierung als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte jedoch grundsätzlich geeignet ist, werden die in Modul 4 A vorgelegten Daten mit der Klarstellung als verwertbar angesehen und dementsprechend im vorliegenden Addendum zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für Fragestellung A und Fragestellung B1 herangezogen.

2.2 Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus den Angaben des pU in Modul 4 A nicht hervor, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt.

Daher wurden die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Dossierbewertung A21-144 als nicht verwertbar angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen [1].

In seiner Stellungnahme stellt der pU klar, dass in den Auswertungen diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die die Behandlung mit mindestens 1 Wirkstoffkomponente abgebrochen haben.

Die in Modul 4 A vorgelegten Daten werden mit der Klarstellung als verwertbar angesehen und dementsprechend im vorliegenden Addendum zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für Fragestellung A und Fragestellung B1 herangezogen.

2.3 Fragestellung A

2.3.1 Verzerrungspotenzial

Für die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 erhobenen Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen. Dies resultiert aus dem maßgeblich durch Krankheitsprogression hervorgerufenen Behandlungs- und anschließenden Beobachtungsabbruch.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist in der Studie KEYNOTE 590 trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs dies betrifft, ist nicht abschätzbar.

2.3.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18, zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang A dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen; Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU		Placebo + Cisplatin + 5-FU		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
KEYNOTE 590					
Morbidity					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^b					
Fatigue	138	1,7 [1,0; 2,6] 97 (70,3)	136	1,4 [1,3; 2,1] 100 (73,5)	0,87 [0,65; 1,15]; 0,318
Übelkeit und Erbrechen	138	3,1 [2,1; 4,2] 83 (60,1)	136	2,2 [1,8; 3,1] 84 (61,8)	0,79 [0,58; 1,08]; 0,140
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
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
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) ^b					
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 ^c	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
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
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

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen; Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU		Placebo + Cisplatin + 5-FU		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
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 ^c	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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^d					
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
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					
Abbruch wegen UEs	143	n. e. 36 (25,2)	140	n. e. [46,4; n. b.] 37 (26,4)	0,88 [0,55; 1,39]; 0,571 ^e

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen; Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU		Placebo + Cisplatin + 5-FU		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. Falls nicht anders angegeben: HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG (0 vs. 1) mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). c. In der Studie KEYNOTE 590 wurde eine von der EORTC erstellte japanische Fragebogenversion des EORTC QLQ-OES18 verwendet, die teilweise fehlerhaft übersetzt war. Dies hatte zum einen zur Folge, dass 3 Items der Skala Dysphagie umgekehrt durch die Patientinnen und Patienten bewertet wurden. Zum anderen war das Item Sodbrennen der Skala Reflux falsch ins Japanische übersetzt. Nach Rücksprache mit der EORTC hat der pU den Fragebogen neu ausgewertet. Für die Symptomskala Reflux wurde das Item Sodbrennen in der Auswertung als fehlend behandelt. Für die Symptomskala Dysphagie wurde die Auswertung der 3 betreffenden Items korrigiert. Dies wird insgesamt als akzeptabel bewertet. d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). e. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES 18: Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module 18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse bzw. aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit in Bezug auf alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Bericht A21-144 [1]).

Morbidität

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 erfasst. Es wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

EORTC QLQ-C30: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-C30: Schmerzen

Für den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkt Schmerzen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Zusätzlich liegt eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) bei Studieneinschluss vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU (siehe Abschnitt 2.3.3).

EORTC QLQ-C30: Dyspnoe

Für den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkt Dyspnoe liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

EORTC QLQ-OES18: Essen, Reflux, Schmerzen, Speichelschlucken, Mundtrockenheit, Geschmackssinn, Husten, Sprechen und Dysphagie

Für die mittels EORTC QLQ-OES18 erhobenen Endpunkte Essen, Reflux, Schmerzen, Speichelschlucken, Mundtrockenheit, Geschmackssinn, Husten, Sprechen und Dysphagie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-OES18: Verschlucken

Für den mittels EORTC QLQ-OES18 erhobenen Endpunkt Verschlucken liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem krankheits-spezifischen Instrument EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur ersten

Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) in den einzelnen Funktionsskalen betrachtet.

EORTC QLQ-C30: globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Skalen globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-C30: emotionale Funktion

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Skala emotionale Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

Nebenwirkungen

Gemäß Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse der onkologischen Grunderkrankung nicht als UEs erhoben. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden aus der UE-Erhebung ausgeschlossen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird die Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente betrachtet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

2.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Bericht A21-144 [1])

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

Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgten die Subgruppenanalysen des pU post hoc.

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

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

Die Subgruppenergebnisse, die sich unter Anwendung der in der Dossierbewertung A21-144 beschriebenen Methodik für die nachträglich ausgewerteten Ergebnisse zeigen, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU		Placebo + Cisplatin + 5- FU		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
KEYNOTE 590						
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen) ^b						
Alter						
< 65	75	3,6 [1,9; 7,0] 46 (61,3)	82	3,0 [2,3; 4,9] 52 (63,4)	0,92 [0,61; 1,37]	0,666
≥ 65 Jahre	63	9,5 [4,8; n. b.] 25 (39,7)	54	3,2 [2,1; 4,1] 35 (64,8)	0,35 [0,20; 0,59]	< 0,001
Gesamt					Interaktion ^c :	0,006
a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test						
b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
c. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES 18: Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module 18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Morbidität

Symptomatik

EORTC QLQ-C30: Schmerzen

Für den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkt Schmerzen liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU. Für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU.

2.3.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in den Abschnitten 2.3.2 und 2.3.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

Schmerzen, Dyspnoe (EORTC QLQ-C30); Verschlucken (EORTC QLQ-OES18)

Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Schmerzen und Dyspnoe, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, sowie für den Endpunkt Verschlucken, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18, vor. Daher werden diese Endpunkte jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Es liegen keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen oder der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen ist. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu den Schweregraden der einzelnen UEs vor, aufgrund derer ein Abbruch wegen UEs erfolgte. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	13,9 vs. 8,8 Monate HR: 0,57 [0,43; 0,75]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	1,7 vs. 1,4 Monate HR: 0,87 [0,65; 1,15]; p = 0,318	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	3,1 vs. 2,2 Monate HR: 0,79 [0,58; 1,08]; p = 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen		
Alter		
< 65 Jahre	3,6 vs. 3,0 Monate HR: 0,92 [0,61; 1,37]; p = 0,666	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	9,5 vs. 3,2 Monate HR: 0,35 [0,20; 0,59]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	25,3 vs. 3,7 Monate HR: 0,50 [0,35; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit	4,5 vs. 4,9 Monate HR: 1,01 [0,71; 1,43]; p = 0,969	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	3,5 vs. 2,9 Monate HR: 0,81 [0,59; 1,12]; p = 0,202	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	5,2 vs. 4,4 Monate HR: 0,81 [0,57; 1,15]; p = 0,228	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö	12,2 Monate vs. n. e. HR: 1,23 [0,83; 1,84]; p = 0,308	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Essen	7,2 vs. 3,5 Monate HR: 0,75 [0,53; 1,06]; p = 0,103	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Reflux	7,6 vs. 5,0 Monate HR: 0,89 [0,62; 1,27]; p = 0,506	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	5,2 vs. 4,6 Monate HR: 0,79 [0,56; 1,13]; p = 0,195	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Speichelschlucken	25,8 vs. 5,5 Monate HR: 0,72 [0,49; 1,06]; p = 0,093	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlucken	12,3 vs. 5,5 Monate HR: 0,53 [0,35; 0,80]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Mundtrockenheit	4,0 vs. 3,0 Monate HR: 1,03 [0,74; 1,44]; p = 0,846	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Geschmackssinn	4,0 vs. 4,2 Monate HR: 1,07 [0,76; 1,51]; p = 0,686	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	n. e. vs. 7,8 Monate HR: 0,73 [0,48; 1,10]; p = 0,131	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sprechen	25,3 vs. 10,1 Monate HR: 0,83 [0,54; 1,26]; p = 0,384	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	2,8 vs. 3,0 Monate HR: 0,92 [0,67; 1,26]; p = 0,593	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Mittelwertdifferenz bis Woche 18)		
EQ-5D VAS	MW (bis Woche 18): -4,46 vs. -4,35 MD: -0,10 [-4,96; 4,76]; p = 0,967	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitszustand	3,2 vs. 3,4 Monate HR: 0,97 [0,72; 1,33]; p = 0,868	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	3,6 vs. 2,9 Monate HR: 0,89 [0,65; 1,22]; p = 0,474	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,4 vs. 2,3 Monate HR: 1,03 [0,76; 1,39]; p = 0,868	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	11,8 vs. 5,5 Monate HR: 0,68 [0,47; 0,99]; p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 $\leq$ KI_o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
kognitive Funktion	3,3 vs. 3,7 Monate HR: 0,92 [0,67; 1,27]; p = 0,609	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,4 vs. 3,2 Monate HR: 0,84 [0,61; 1,17]; p = 0,312	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	35,6 vs. 25,7 Monate HR: 0,87 [0,64; 1,20]; p = 0,405	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	4,4 vs. 5,0 Monate HR: 1,01 [0,78; 1,30]; p = 0,952	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,88 [0,55; 1,39]; p = 0,571	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 5,36 [1,20; 24,00] HR: 0,19 [0,04; 0,83] ^c ; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,30 [0,93; 11,77]; p = 0,065	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs)	n. e. vs. 53,1 Monate HR: 0,41 [0,25; 0,67]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,11 [0,02; 0,47]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,25 [0,07; 0,90]; p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gewicht erniedrigt (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,07 [0,01; 0,58]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den nachträglich ausgewerteten Daten.

- a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
- b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
- c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

5-FU: 5-Fluorouracil; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES 18: Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module 18; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.3.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Resultate der Nutzenbewertung zum Auftrag A21-144 und des vorliegenden Addendums A22-37, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU (Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Schmerzen: ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ■ Dyspnoe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ■ Verschlucken: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ Emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ■ Gewicht erniedrigt (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ immunvermittelte UEs (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	–
Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den nachträglich ausgewerteten Daten. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: unerwünschte Ereignisse	

Für Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 ergeben sich mit den nachträglich bewerteten Ergebnissen zusätzlich zu den in der Dossierbewertung A21-144 dargestellten Effekten 3 weitere positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome sowie ein positiver Effekt in der Dimension emotionale Funktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hierbei

handelt es sich jeweils um Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von geringem bis beträchtlichem Ausmaß.

Die beobachteten Effekte stellen die in der Dossierbewertung A21-144 getroffenen Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10 nicht infrage.

Es ergibt sich daher insgesamt keine Änderung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4 Fragestellung B1

2.4.1 Verzerrungspotenzial

In den Studie KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 wurden die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. In der Studie KEYNOTE 590 wurde die Symptomatik zusätzlich mit dem EORTC QLQ-OES18 erhoben (siehe auch Dossierbewertung A21-144). Für diese Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen. Dies resultiert aus dem maßgeblich durch Krankheitsprogression hervorgerufenen Behandlungs- und anschließenden Beobachtungsabbruch.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs dies betrifft, ist nicht abschätzbar.

2.4.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18, zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang A dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sowie Forest Plots zu den selbst berechneten Metaanalysen sind in Anhang B dargestellt.

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidity					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a					
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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					0,98 [0,62; 1,55]; 0,929

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					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 ^b
KEYNOTE 062	28	n. e. [2,7; n. b.] 11 (39,3)	20	6,0 [0,7; n. b.] 10 (50,0)	0,64 [0,27; 1,52]; 0,315 ^c
Gesamt ^d					0,65 [0,38; 1,09]; 0,101
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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					0,90 [0,57; 1,42]; 0,651

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					1,12 [0,70; 1,82]; 0,631
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		
Reflux ^c					
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		
Dysphagie ^e					
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 ^b
KEYNOTE 062			Instrument nicht erhoben		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^f					
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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					0,89 [0,56; 1,41]; 0,616

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					0,87 [0,56; 1,35]; 0,535

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
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 ^b
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 ^c
Gesamt ^d					0,80 [0,52; 1,24]; 0,322
Nebenwirkungen					
Abbruch wegen UEs					
KEYNOTE 590	42	n. e. 10 (23,8)	53	n. e. 3 (5,7)	4,35 [1,20; 15,82]; 0,025 ^c
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 ^c
Gesamt ^d					2,68 [1,14; 6,32]; 0,024
a. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). b. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG (0 vs. 1) mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test c. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test d. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz) e. In der Studie KEYNOTE 590 wurde eine von der EORTC erstellte japanische Fragebogenversion des EORTC QLQ-OES18 verwendet, die teilweise fehlerhaft übersetzt war. Dies hatte zum einen zur Folge, dass 3 Items der Skala Dysphagie umgekehrt durch die Patientinnen und Patienten bewertet wurden. Zum anderen war das Item Sodbrennen der Skala Reflux falsch ins Japanische übersetzt. Nach Rücksprache mit der EORTC hat der pU den Fragebogen neu ausgewertet. Für die Symptomskala Reflux wurde das Item Sodbrennen in der Auswertung als fehlend behandelt. Für die Symptomskala Dysphagie wurde die Auswertung der 3 betreffenden Items korrigiert. Dies wird insgesamt als akzeptabel bewertet. f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).					

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES 18: Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module 18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse bzw. aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit in Bezug auf alle Endpunkte beider Studien maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Bericht A21-144 [1]). Für die ausschließlich in der Studie KEYNOTE 590 erhobenen Endpunkte zur Symptomatik, gemessen mittels EORTC QLQ-OES18, sind aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, möglich.

Morbidität

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 erfasst. Es wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

EORTC QLQ-C30: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich

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

EORTC QLQ-OES18: Essen, Schmerzen, Speichelschlucken, Verschlucken, Geschmackssinn, Husten, Sprechen und Dysphagie

Für die mittels EORTC QLQ-OES18 erhobenen Endpunkte Essen, Schmerzen, Speichelschlucken, Verschlucken, Geschmackssinn, Husten, Sprechen und Dysphagie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-OES18: Reflux

Für den mittels EORTC QLQ-OES18 erhobenen Endpunkt Reflux liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vor. Der vorliegende Effekt ist für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-OES18: Mundtrockenheit

Für den mittels EORTC QLQ-OES18 erhobenen Endpunkt Mundtrockenheit liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vor. Zusätzlich liegt eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (männlich vs. weiblich) vor. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (siehe Abschnitt 2.4.3).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem krankheits-spezifischen Instrument EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) in den einzelnen Funktionsskalen betrachtet.

EORTC QLQ-C30: globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale

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

Nebenwirkungen

Gemäß Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse der onkologischen Grunderkrankung nicht als UEs erhoben. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden aus der UE-Erhebung ausgeschlossen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird die Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente betrachtet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin.

2.4.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Bericht A21-144 [1])

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

Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgten die Subgruppenanalysen des pU post hoc.

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

Der pU führt bei Auswertungen zu den Endpunkten zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen jeweils Interaktionstests für jede Studie separat durch. Eine gemeinsame Betrachtung der Subgruppenergebnisse beider Studien führt der pU nicht durch. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung geprüft, ob in beiden Studien jeweils eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt. Sofern dies der Fall ist, wird ein Interaktionstest auf Metaebene der beiden Studien mittels Q-Test durchgeführt. Es werden im Folgenden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem

werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Subgruppenergebnisse, die sich unter Anwendung der in der Dossierbewertung A21-144 beschriebenen Methodik für die nachträglich ausgewerteten Ergebnisse zeigen, sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5- FU/Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5- FU/Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5- FU/Capecitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-OES18 – Mundtrockenheit) ^b						
Geschlecht						
KEYNOTE 590						
Frauen	4	n. e. [2,6; n. b.] 1 (25,0)	9	1,5 [0,7; 2,8] 7 (77,8)	0,19 [0,02; 1,58]	0,125
Männer	37	1,5 [1,0; 3,5] 27 (73,0)	38	5,6 [1,6; n. b.] 16 (42,1)	2,36 [1,26; 4,44]	0,007
Gesamt					Interaktion:	0,003 ^c
KEYNOTE 062						
Instrument nicht erhoben						
a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test						
b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
c. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-OES 18: Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module 18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Morbidität

Symptomatik

EORTC QLQ-OES18: Mundtrockenheit

Für den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Frauen ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin im Vergleich zu Cisplatin + 5-FU/Capecitabin.

2.4.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in den Abschnitten 2.4.2 und 2.4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Reflux, Mundtrockenheit (EORTC QLQ-OES18)

Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Reflux und Mundtrockenheit, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18, vor. Daher werden diese Endpunkte jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Es liegen keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen oder der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen ist. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu den Schweregraden der einzelnen UEs vor, aufgrund derer ein Abbruch wegen UEs erfolgte. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	11,8–12,1 vs. 10,4–10,7 Monate ^c HR: 0,87 [0,60; 1,27]; p = 0,476	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	1,4–1,6 vs. 0,8–2,0 Monate ^c HR: 0,86 [0,58; 1,29]; p = 0,475	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,9–2,1 vs. 1,4–2,3 Monate ^c HR: 0,75 [0,50; 1,14]; p = 0,174	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,3–6,5 vs. 3,3–4,1 Monate ^c HR: 0,98 [0,62; 1,55]; p = 0,929	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	8,3–8,6 vs. 2,6–5,1 Monate ^c HR: 0,71 [0,43; 1,16]; p = 0,169	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. 4,6–6,0 Monate ^c HR: 0,65 [0,38; 1,09]; p = 0,101	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	2,7–5,8 vs. 3,0–3,4 Monate ^c HR: 0,76 [0,49; 1,18]; p = 0,226	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	3,0 vs. 3,2–3,5 Monate ^c HR: 0,90 [0,57; 1,42]; p = 0,651	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	3,0–4,4 Monate vs. 4,1 Monate–n. e. ^c HR: 1,12 [0,70; 1,82]; p = 0,631	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Essen	5,3 vs. 4,4 Monate HR: 0,88 [0,48; 1,60]; p = 0,669	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Reflux	12,7 vs. 2,6 Monate HR: 0,50 [0,27; 0,92]; p = 0,026	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Schmerzen	3,9 vs. 4,4 Monate HR: 0,94 [0,53; 1,66]; p = 0,827	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Speichelschlucken	8,3 vs. 5,1 Monate HR: 0,93 [0,50; 1,75]; p = 0,823	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlucken	5,6 vs. 12,2 Monate HR: 1,71 [0,86; 3,41]; p = 0,124	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundtrockenheit Geschlecht Frauen	n. e. vs. 1,5 Monate HR: 0,19 [0,02; 1,58] p = 0,125	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Männer	1,5 vs. 5,6 Monate HR: 2,36 [1,26; 4,44] HR: 0,42 [0,23; 0,79] ^e p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Geschmackssinn	1,4 vs. 2,0 Monate HR: 0,87 [0,52; 1,44]; p = 0,576	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	4,7 vs. 7,7 Monate HR: 1,32 [0,70; 2,52]; p = 0,393	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sprechen	24,3 Monate vs. n. e. HR: 1,33 [0,62; 2,84]; p = 0,461	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	3,7 vs. 3,5 Monate HR: 0,98 [0,55; 1,76]; p = 0,942	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitszustand	3,7–8,3 vs. 2,4–5,6 Monate ^c HR: 0,89 [0,56; 1,41]; p = 0,616	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	4,1–4,2 vs. 1,4–3,7 Monate ^c HR: 0,88 [0,58; 1,35]; p = 0,566	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,1–3,0 vs. 2,2–2,8 Monate ^c HR: 1,07 [0,70; 1,63]; p = 0,757	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	3,3–5,9 vs. 6,1–8,0 Monate ^c HR: 1,30 [0,79; 2,12]; p = 0,304	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	2,8–3,4 vs. 1,5–3,7 Monate ^c HR: 0,87 [0,56; 1,35]; p = 0,535	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	3,2–4,4 vs. 1,9–3,7 Monate ^c HR: 0,80 [0,52; 1,24]; p = 0,322	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	11,6–15,6 vs. 31,1–36,7 Monate ^c HR: 1,42 [0,92; 2,20]; p = 0,112	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	4,7–5,4 vs. 5,6–6,3 Monate ^c HR: 1,19 [0,83; 1,72]; p = 0,344	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,68 [1,14; 6,32] HR: 0,37 [0,16; 0,88] ^c ; p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 $\leq$ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,22 [0,43; 11,51]; p = 0,343	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,00 [0,38; 10,50]; p = 0,411	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
endokrine Erkrankungen (UEs)	16,7–19,0 % vs. 0–3,8 % ^c RR: 5,65 [1,48; 21,58] RR: 0,18 [0,05; 0,68] ^e ; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den nachträglich ausgewerteten Daten. a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. Monate bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. zur Begründung siehe Bericht A21-144 [1] 5-FU: 5-Fluorouracil; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OES 18: Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module 18; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.4.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Resultate der Nutzenbewertung zum Auftrag A21-144 und des vorliegenden Addendums A22-37, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Mundtrockenheit: ▫ Geschlecht (Männer): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Endokrine Erkrankungen (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den nachträglich ausgewerteten Daten. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; UEs: unerwünschte Ereignisse	

Für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 ergeben sich mit den nachträglich bewerteten Ergebnissen zusätzlich zu den in der Dossierbewertung A21-144 dargestellten Effekten 2 weitere negative Effekte. Hierbei handelt es sich um einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von beträchtlichem Ausmaß für die Subgruppe der männlichen Patienten in der Endpunktkategorie Morbidität sowie um einen Hinweis auf einen höheren Schaden von geringem Ausmaß für den Endpunkt Abbruch wegen UEs.

Die beobachteten Effekte stellen die in der Dossierbewertung A21-144 getroffenen Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 nicht infrage.

Es ergibt sich daher insgesamt keine Änderung in der jeweiligen Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.5 Zusammenfassung

Die in diesem Addendum dargestellten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A21-144 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-144 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

d. In die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS $\geq$ 2 übertragen werden können.

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

f. Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die nach ärztlicher Maßgabe Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor.

g. In Leitlinien wird die Kombinationstherapie aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin) empfohlen, diese ist jedoch nicht (explizit) für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der HER2-zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes wird Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-Fluorouracil als ein geeigneter Komparator erachtet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 08.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-144_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
2. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1292: Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/756/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs

In den nachfolgenden Tabellen werden für den Endpunkt Abbruch wegen UEs alle Ereignisse für SOC^a und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenz (MedDRA) vollständig dargestellt.

Tabelle 10: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU	Cisplatin + 5-FU
	N = 143	N = 140
KEYNOTE 590		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	36 (25,2)	37 (26,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2,8)	3 (2,1)
Anaemie	1 (0,7)	0 (0)
Febrile Neutropenie	3 (2,1)	2 (1,4)
Neutropenie	0 (0)	1 (0,7)
Herzerkrankungen	2 (1,4)	3 (2,1)
Herzstillstand	0 (0)	2 (1,4)
Herzinsuffizienz	2 (1,4)	1 (0,7)
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Oesophagotrachealfistel	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (1,4)	2 (1,4)
Erkrankung der Tuba eustachii	0 (0)	1 (0,7)
Hypakusis	0 (0)	1 (0,7)
Tinnitus	2 (1,4)	1 (0,7)
Vertigo	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (4,2)	4 (2,9)
Enterokolitis	1 (0,7)	0 (0)
Haematemesis	1 (0,7)	0 (0)
Uebelkeit	2 (1,4)	1 (0,7)
Oesophagusfistel	1 (0,7)	0 (0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,7)	2 (1,4)
Erbrechen	0 (0)	1 (0,7)

Tabelle 10: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU	Cisplatin + 5-FU
	N = 143	N = 140
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,8)	5 (3,6)
Asthenie	0 (0)	1 (0,7)
Todesfall	0 (0)	3 (2,1)
Erschöpfung	2 (1,4)	0 (0)
Unwohlsein	1 (0,7)	0 (0)
Schleimhautentzündung	1 (0,7)	0 (0)
Multiorganversagen	0 (0)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
autoimmune Hepatitis	1 (0,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2,1)	5 (3,6)
Clostridium difficile-Kolitis	0 (0)	1 (0,7)
Extraduraler Abszess	0 (0)	1 (0,7)
Pneumonie	1 (0,7)	3 (2,1)
Pulmonale Sepsis	2 (1,4)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,7)	0 (0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,7)	0 (0)
Untersuchungen	5 (3,5)	6 (4,3)
Kreatinin im Blut erhöht	4 (2,8)	6 (4,3)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,7)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,7)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (2,1)	1 (0,7)
Kachexie	1 (0,7)	0 (0)
Appetit vermindert	1 (0,7)	0 (0)
Dehydratation	0 (0)	1 (0,7)
Hypochloräemie	1 (0,7)	0 (0)
Hypokaliämie	1 (0,7)	0 (0)
Hyponatriämie	1 (0,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Hyperkreatinämie	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,8)	1 (0,7)
Hirnfarkt	0 (0)	1 (0,7)
Schwindelgefühl	1 (0,7)	0 (0)
Enzephalopathie	1 (0,7)	0 (0)
Periphere sensorische Neuropathie	2 (1,4)	0 (0)

Tabelle 10: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU	Cisplatin + 5-FU
	N = 143	N = 140
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,4)	2 (1,4)
Akute Nierenschädigung	1 (0,7)	1 (0,7)
Proteinurie	0 (0)	1 (0,7)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (4,9)	3 (2,1)
Aspiration	0 (0)	1 (0,7)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,7)	1 (0,7)
Aspirationspneumonie	2 (1,4)	1 (0,7)
Pneumonitis	3 (2,1)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,7)	1 (0,7)
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	1 (0,7)	1 (0,7)
Gefäßerkrankungen	1 (0,7)	3 (2,1)
Aortenthrombose	0 (0)	1 (0,7)
Trockene Gangraen	0 (0)	1 (0,7)
Thrombose der Vena subclavia	1 (0,7)	0 (0)
Vaskulitis	0 (0)	1 (0,7)
a. MedDRA-Version 23; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 11: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 590

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 42	Cisplatin + 5-FU N = 53
KEYNOTE 590		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	10 (23,8)	3 (5,7)
Herzerkrankungen	2 (4,8)	0 (0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (2,4)	0 (0)
Angina pectoris instabil	1 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (2,4)	0 (0)
Tinnitus	1 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,4)	1 (1,9)
Duodenitis	1 (2,4)	0 (0)
Pneumatosis intestinalis	0 (0)	1 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (2,4)	0 (0)
Hepatitis	1 (2,4)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	2 (3,8)
Pneumonie	0 (0)	1 (1,9)
Sepsis	0 (0)	1 (1,9)
Untersuchungen	3 (7,1)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (2,4)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (2,4)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (4,8)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,4)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	1 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,4)	0 (0)
Pneumonitis	1 (2,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studie KEYNOTE 062

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU N = 30	Cisplatin + 5-FU N = 20
KEYNOTE 062		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	11 (36,7)	4 (20,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,3)	2 (10,0)
Febrile Neutropenie	0 (0)	1 (5,0)
Neutropenie	1 (3,3)	0 (0)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (5,0)
Herzerkrankungen	1 (3,3)	0 (0)
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	1 (3,3)	0 (0)
Trikuspidalklappenvitium	1 (3,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (10,0)	1 (5,0)
Diarrhoe	1 (3,3)	0 (0)
Uebelkeit	2 (6,7)	0 (0)
Erbrechen	0 (0)	1 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (6,7)	0 (0)
Todesfall	1 (3,3)	0 (0)
Erschöpfung	1 (3,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (3,3)	0 (0)
Sepsis	1 (3,3)	0 (0)
Untersuchungen	1 (3,3)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (3,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,7)	0 (0)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (3,3)	0 (0)
Synkope	1 (3,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (3,3)	1 (5,0)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (5,0)
Autoimmune Nephritis	1 (3,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (3,3)	0 (0)
Pulmonale Hypertonie	1 (3,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 21.2; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte

B.1 Fragestellung A

B.1.1 Morbidität

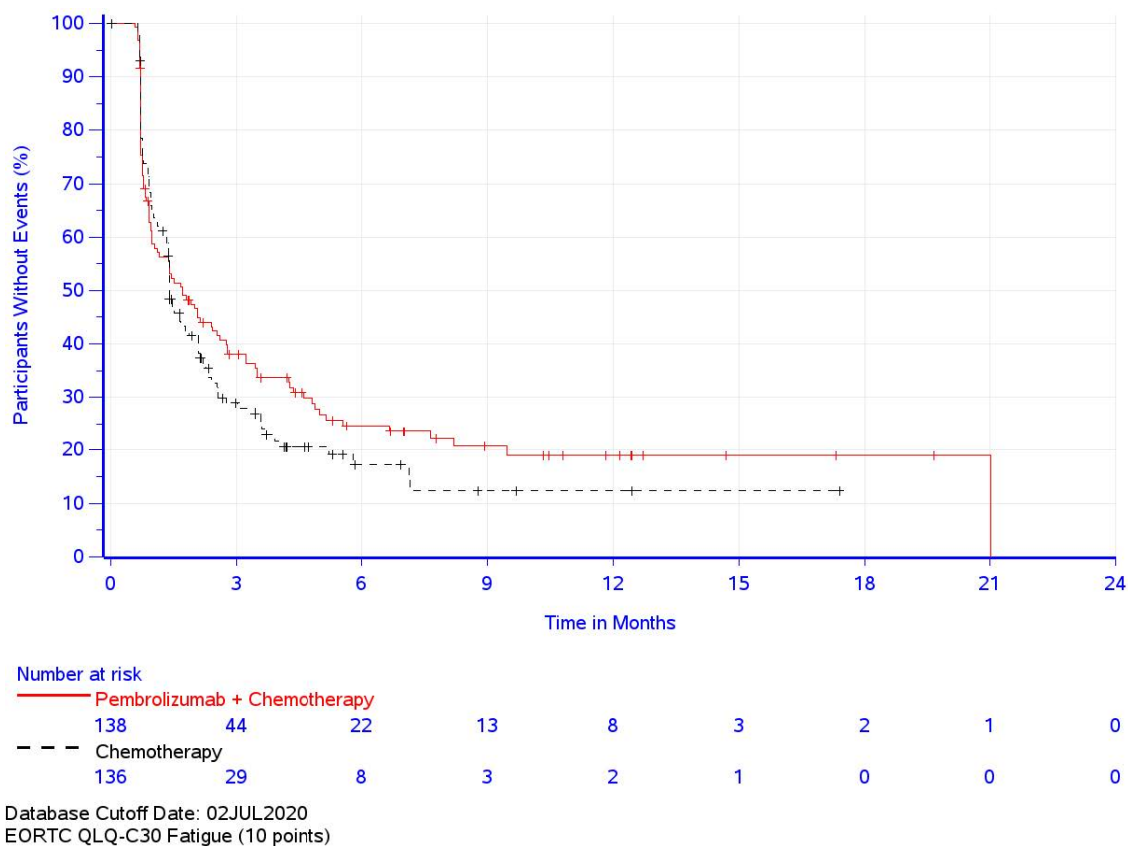
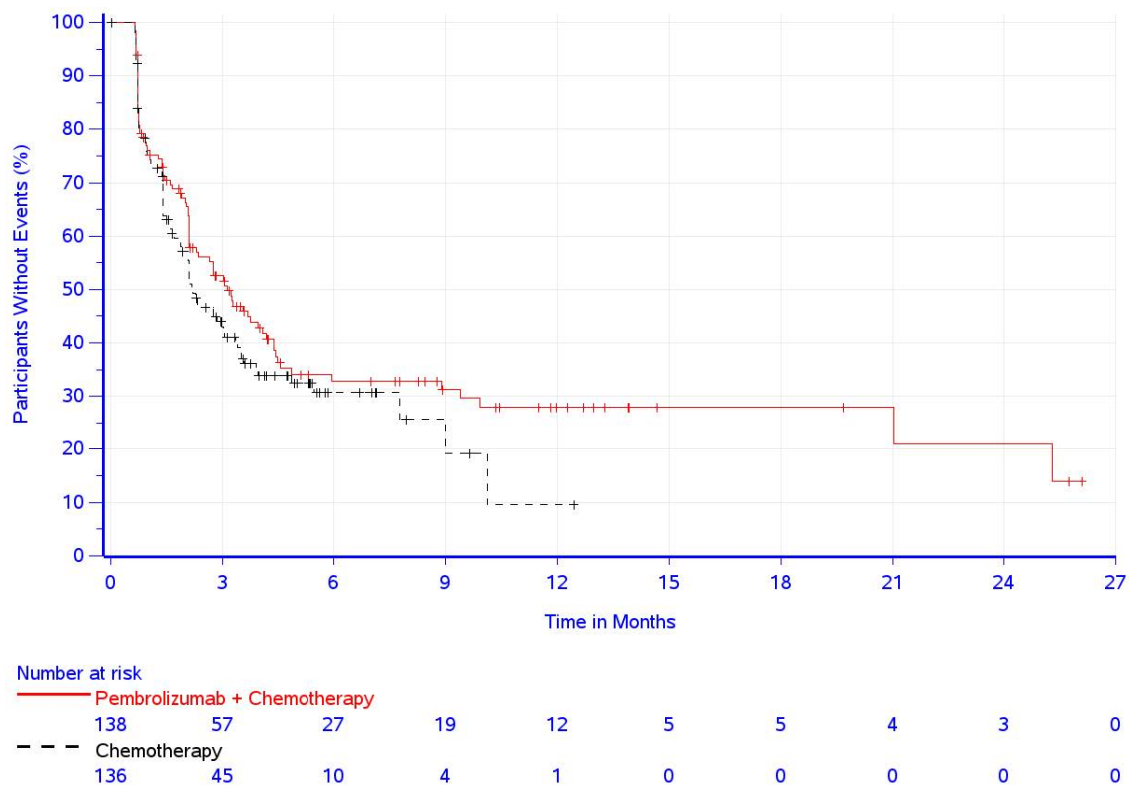
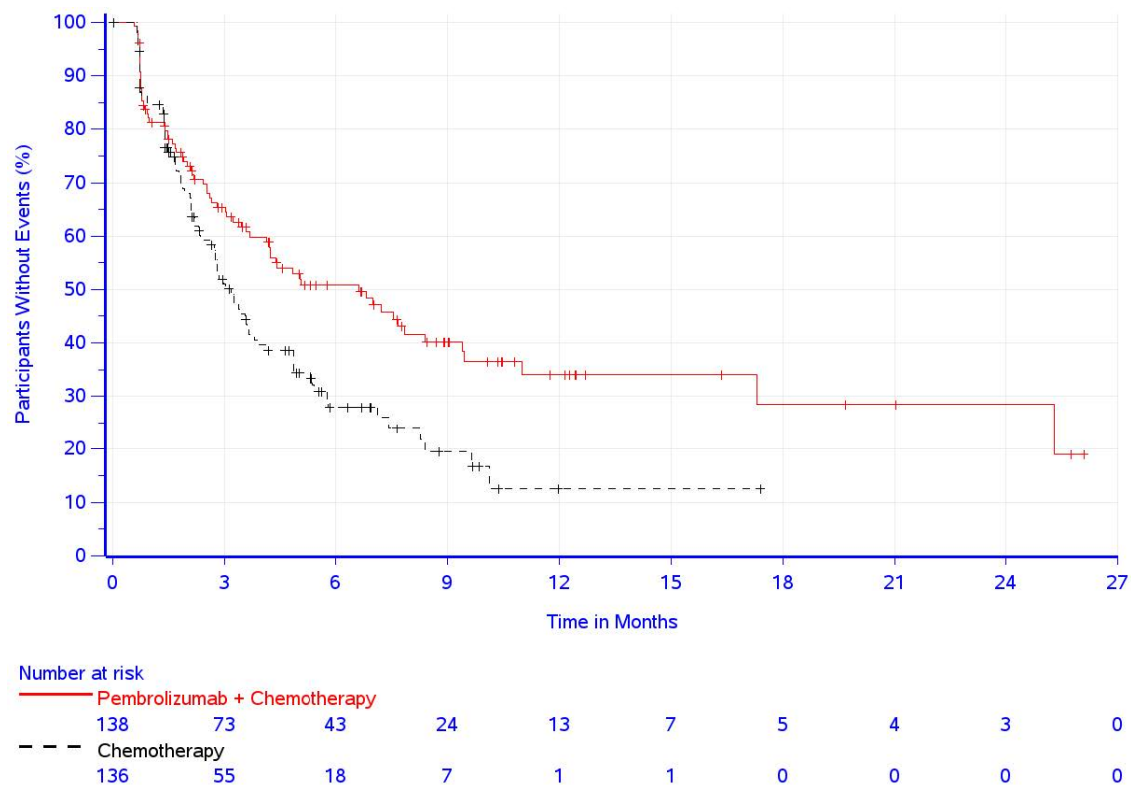


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



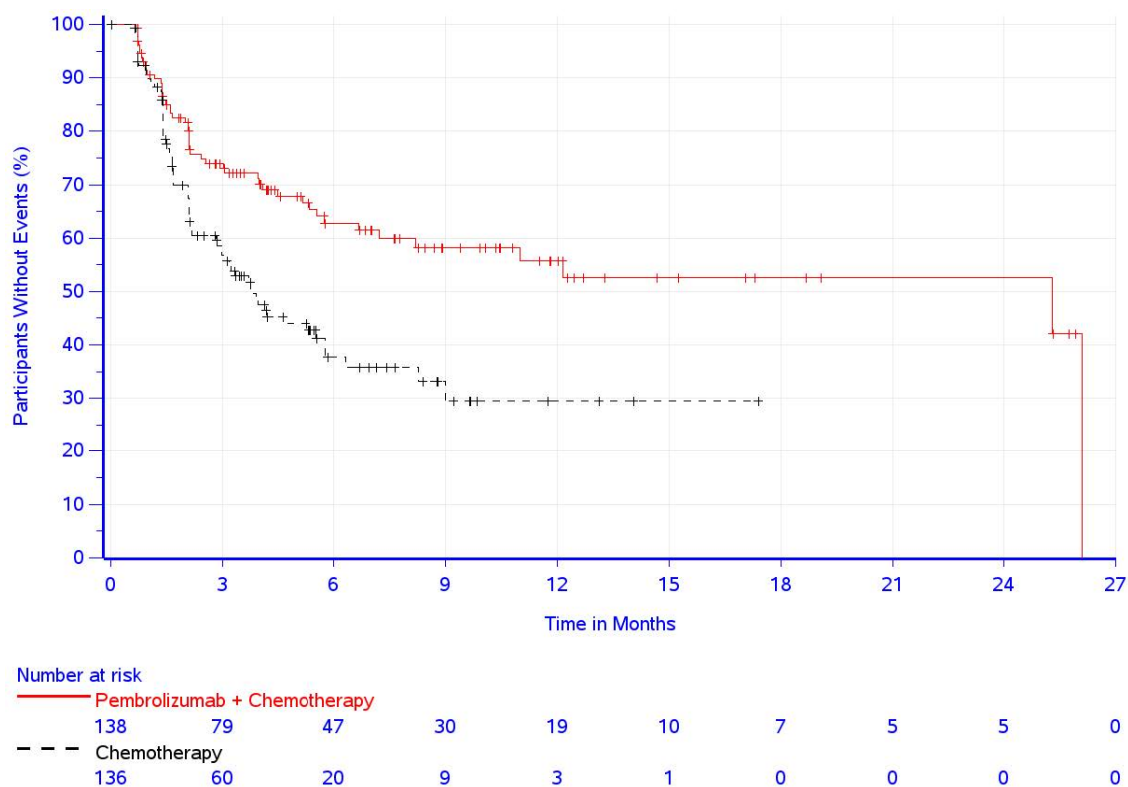
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting (10 points)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



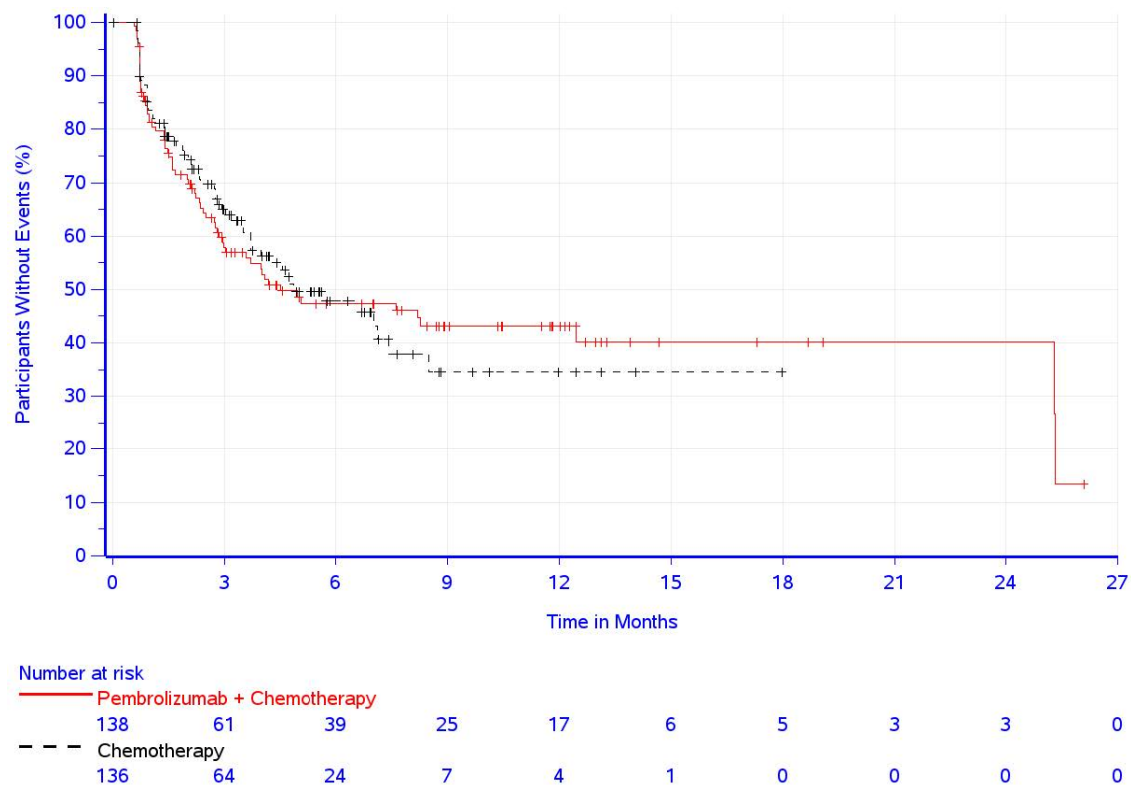
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Pain (10 points)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



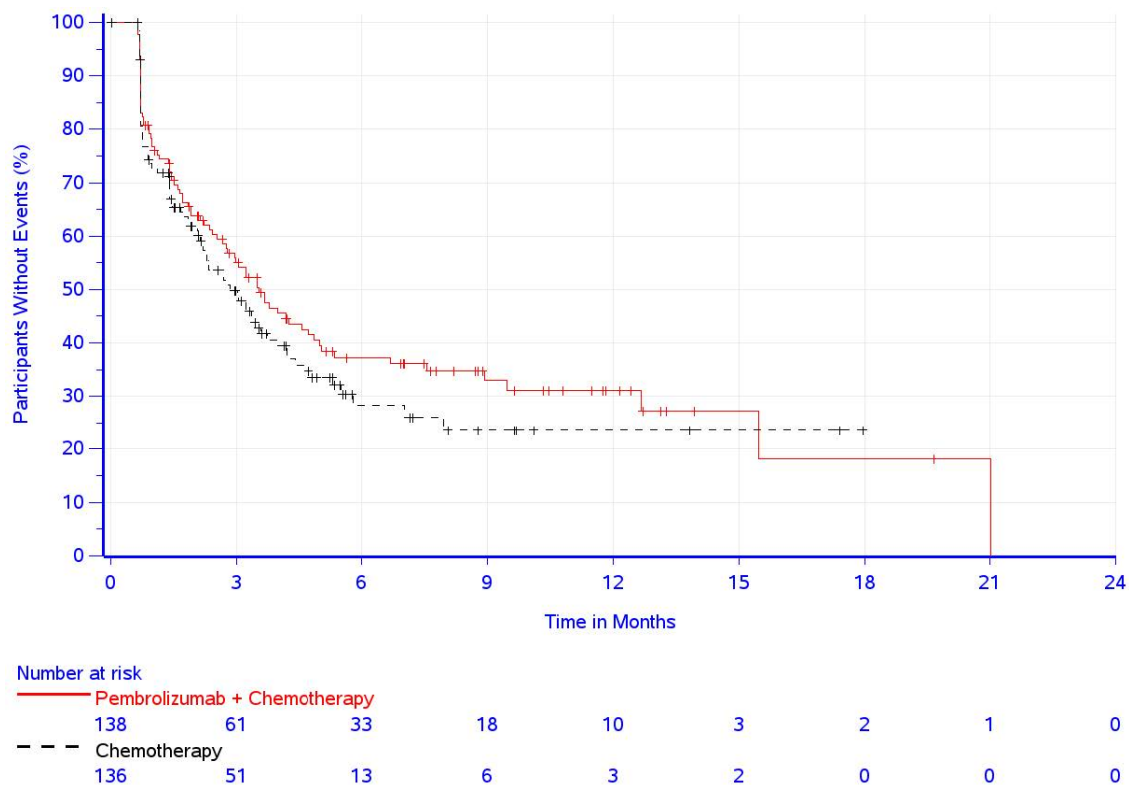
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Dyspnea (10 points)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



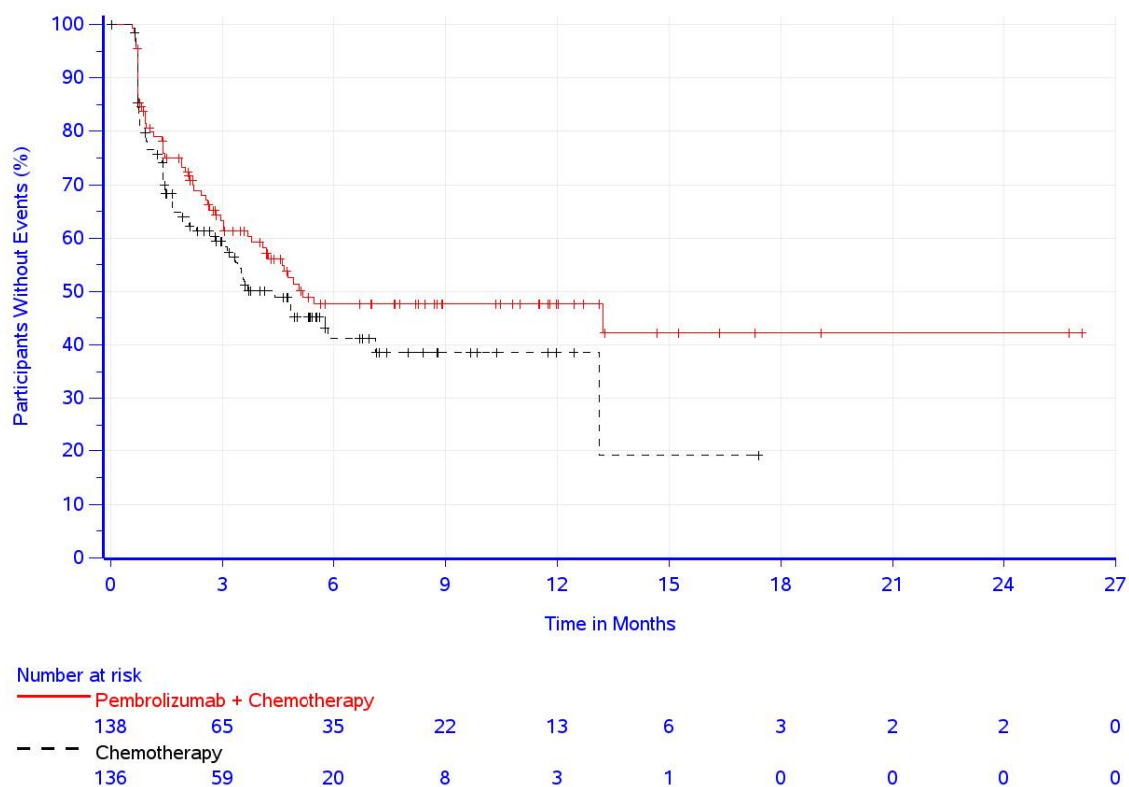
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Insomnia (10 points)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



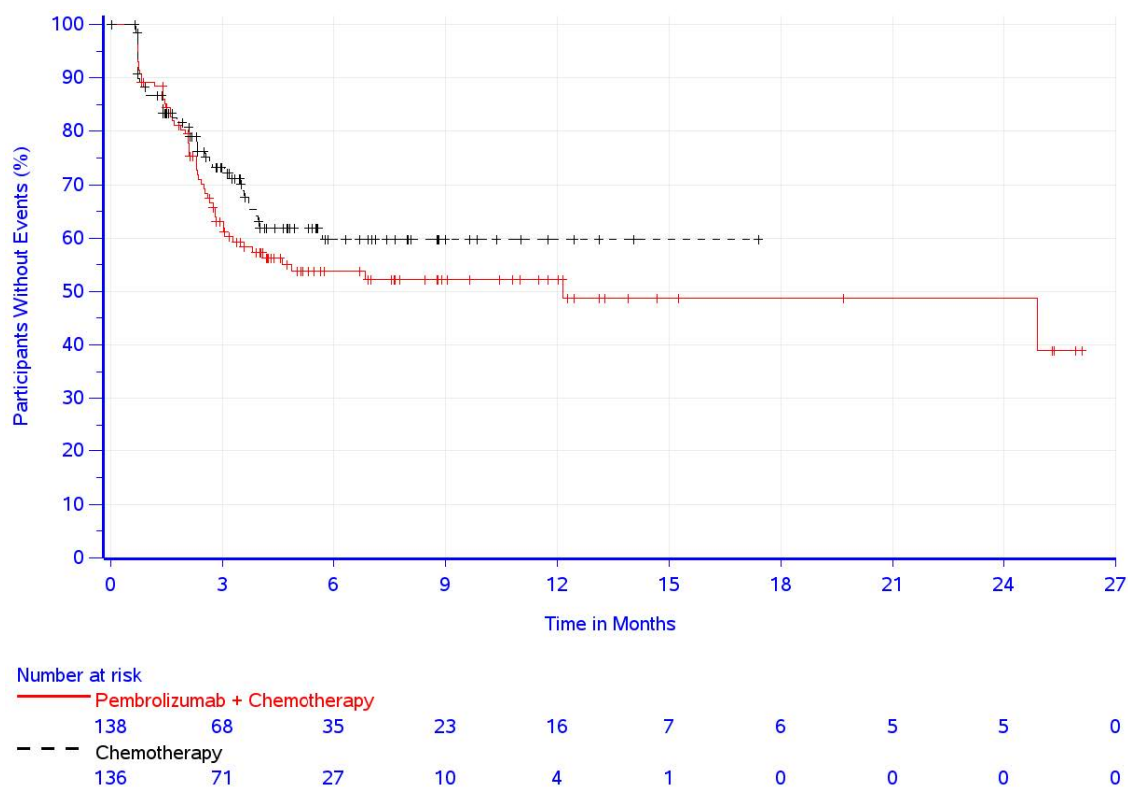
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss (10 points)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



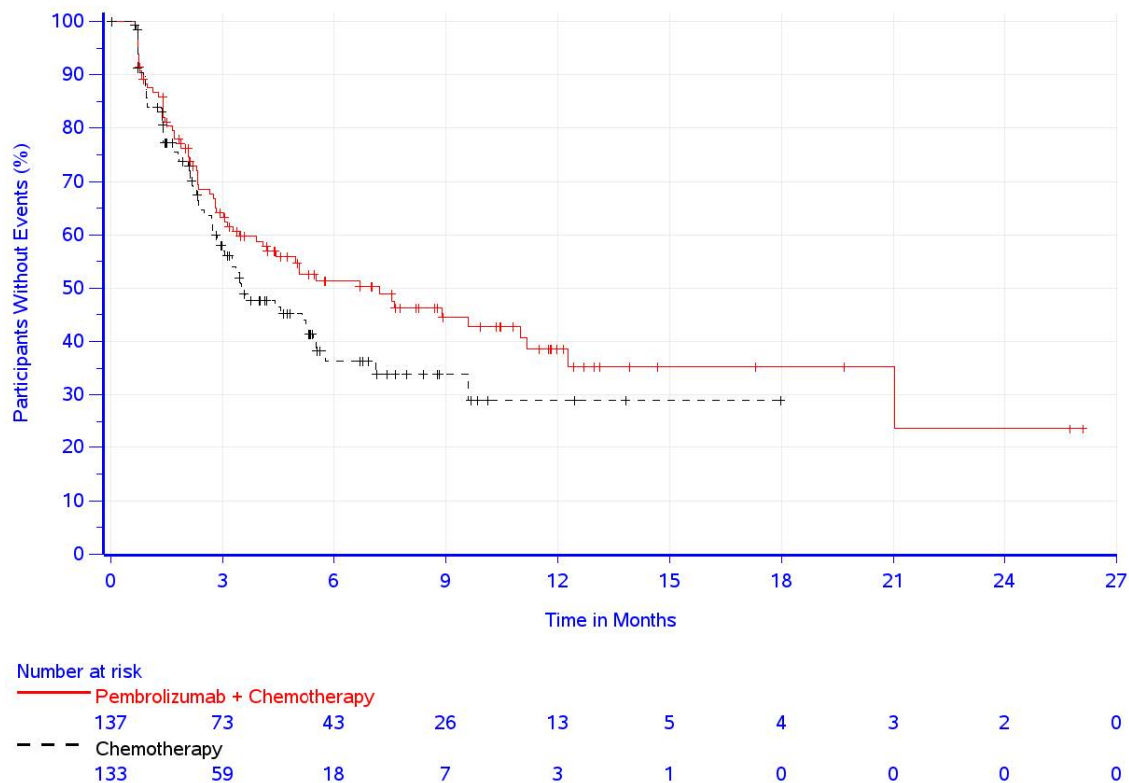
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Constipation (10 points)

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Diarrhea (10 points)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Eating (10 points)

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Essen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

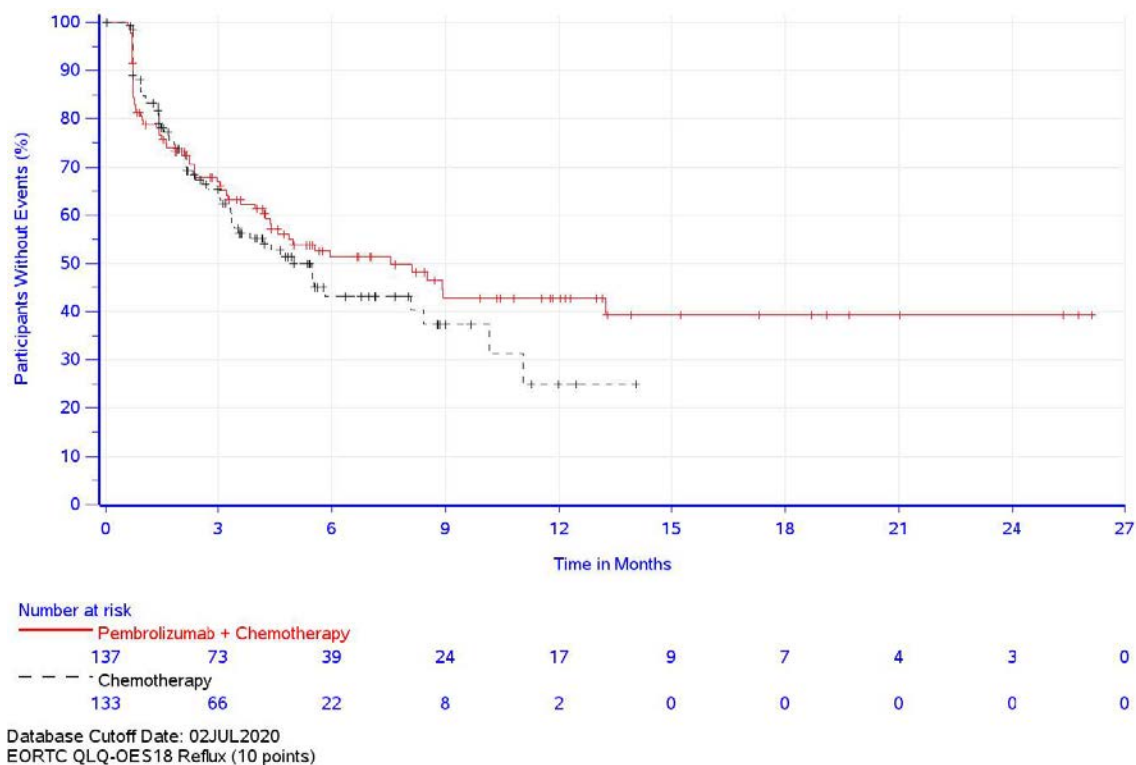
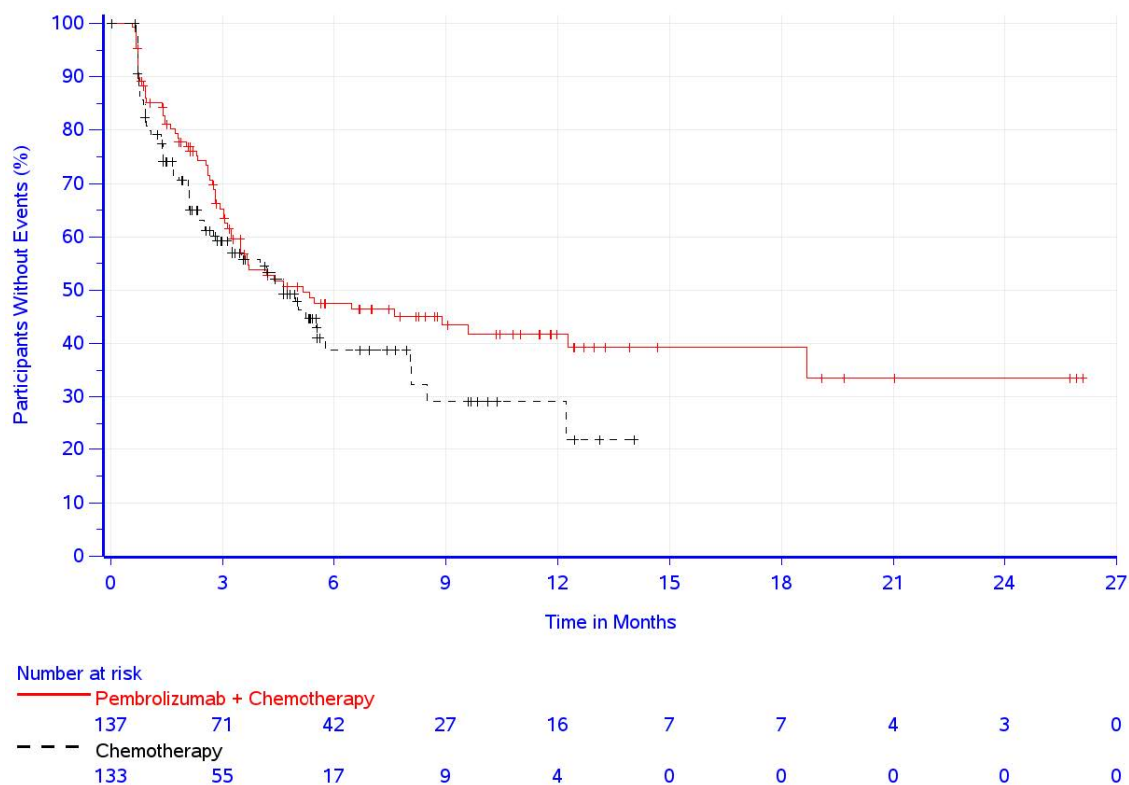
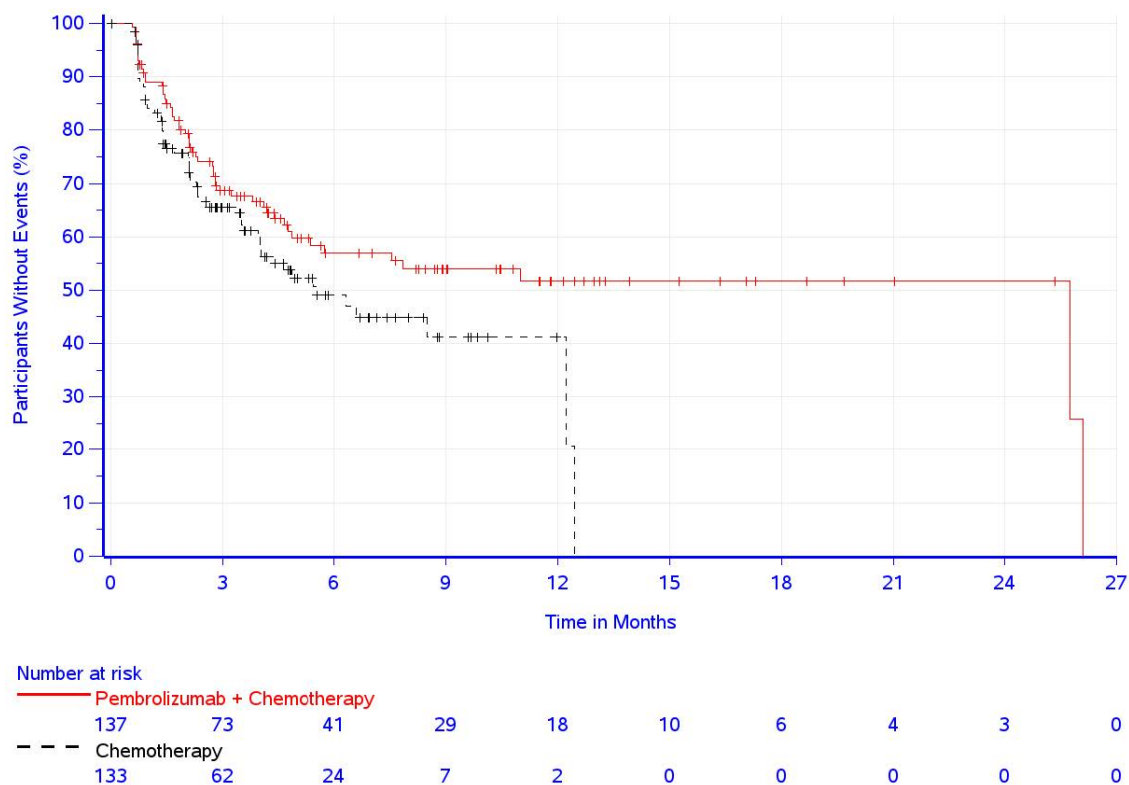


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Reflux (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



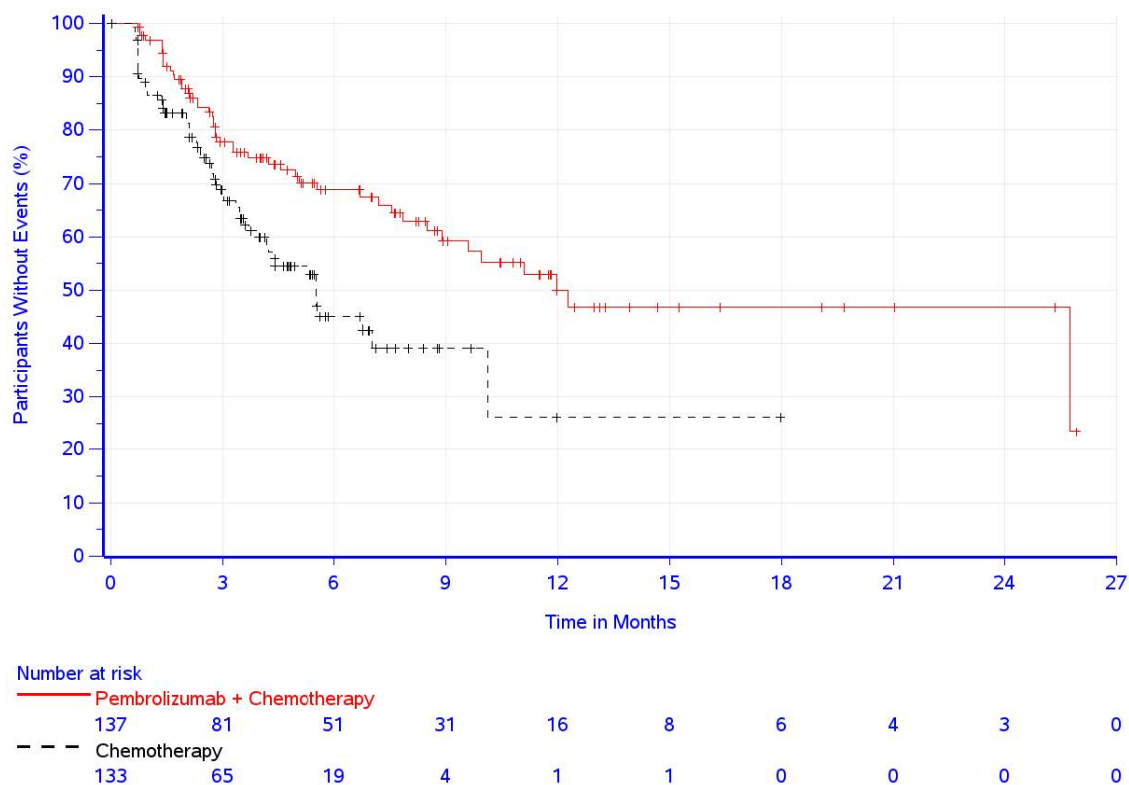
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Pain (10 points)

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



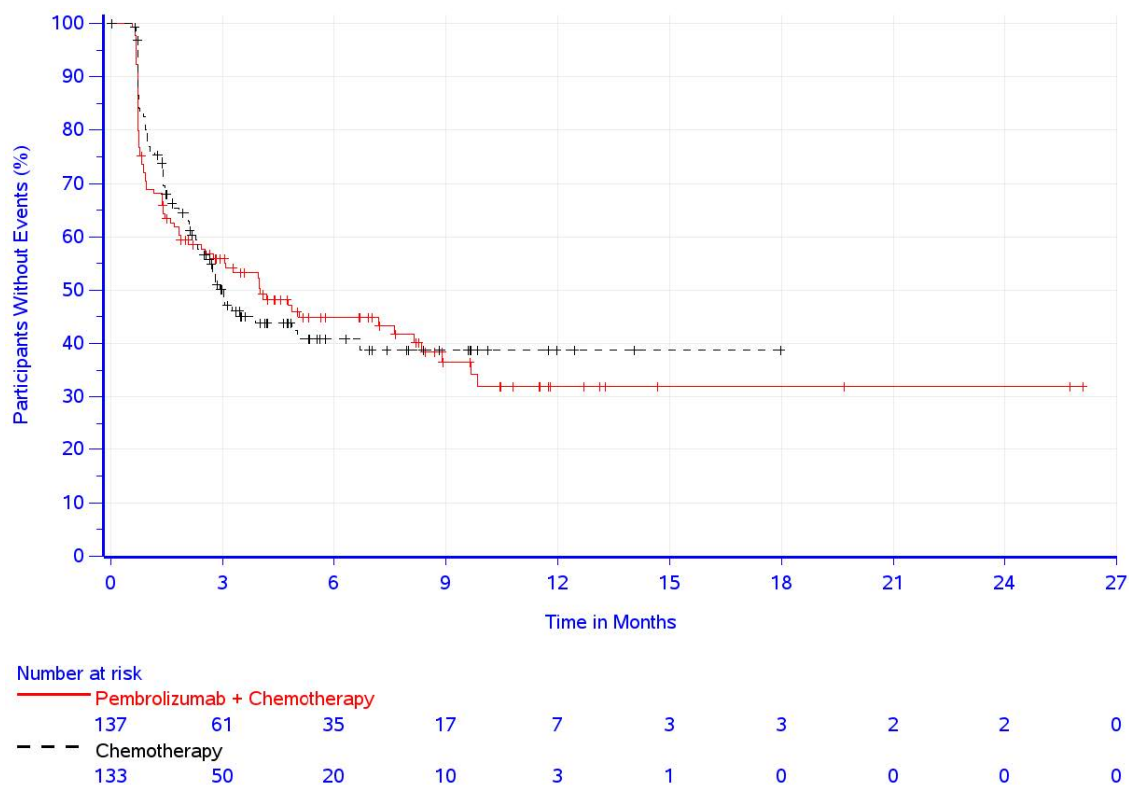
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Trouble Swallowing Saliva (10 points)

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Speichelschlucken (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



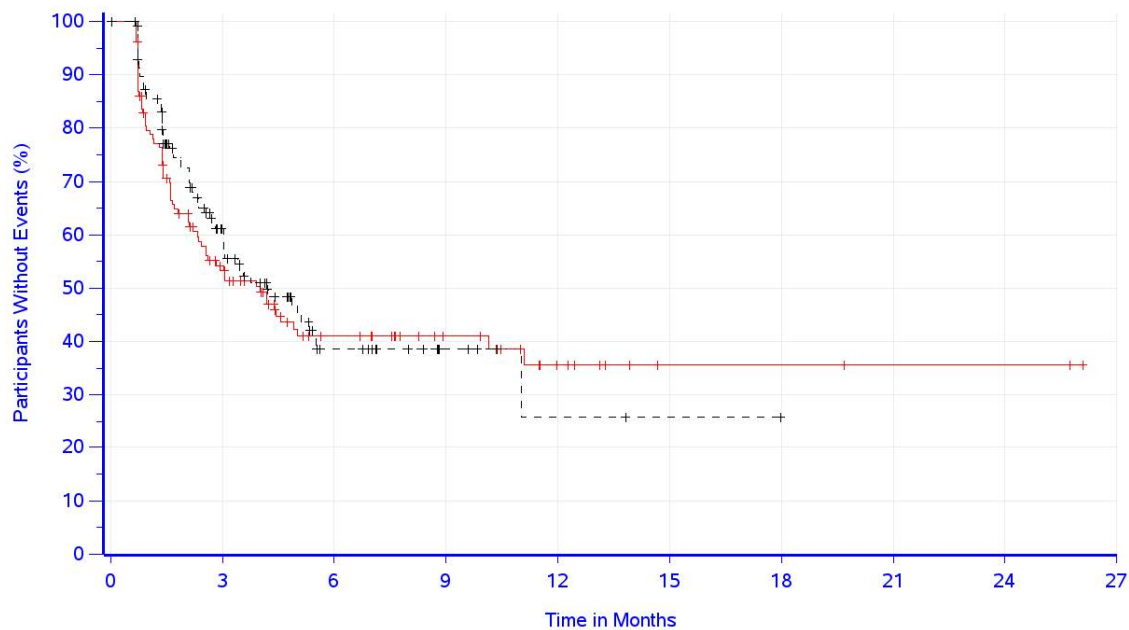
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Choked when Swallowing (10 points)

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlucken (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Dry Mouth (10 points)

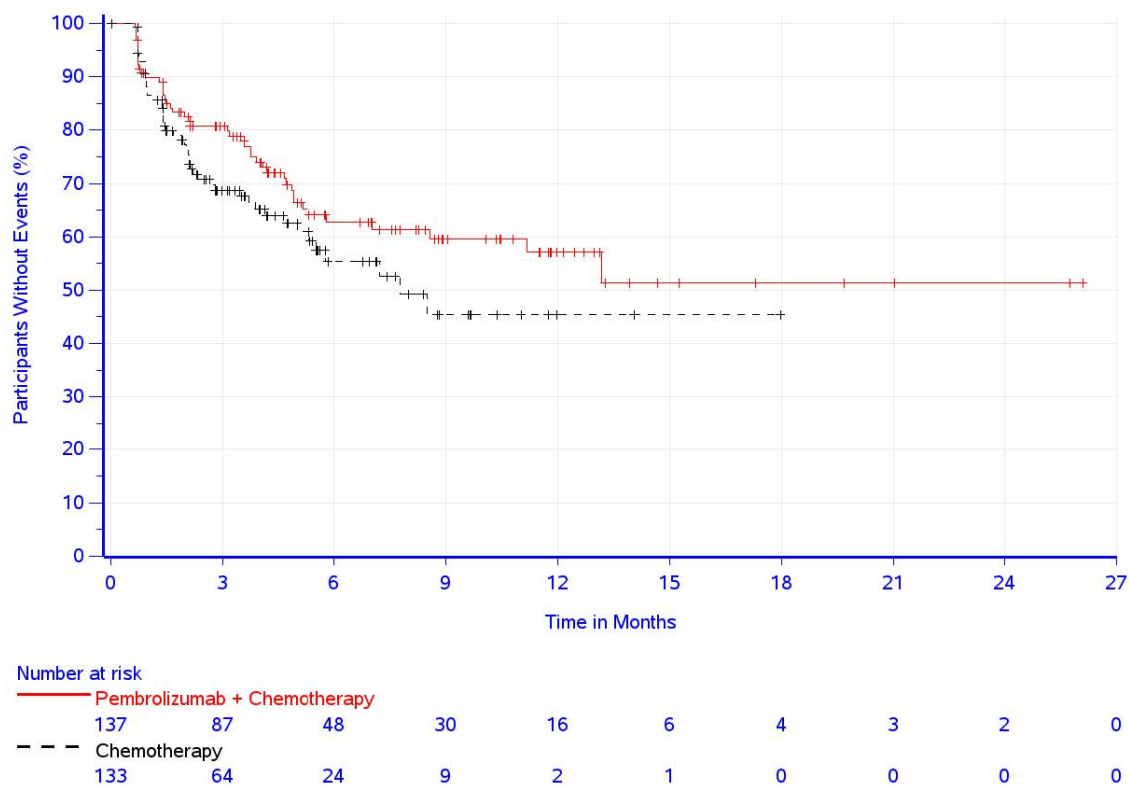
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundtrockenheit (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



Number at risk										
— Pembrolizumab + Chemotherapy										
137	57	30	18	9	3	3	2	2	0	
- - - Chemotherapy										
133	56	17	6	2	1	0	0	0	0	

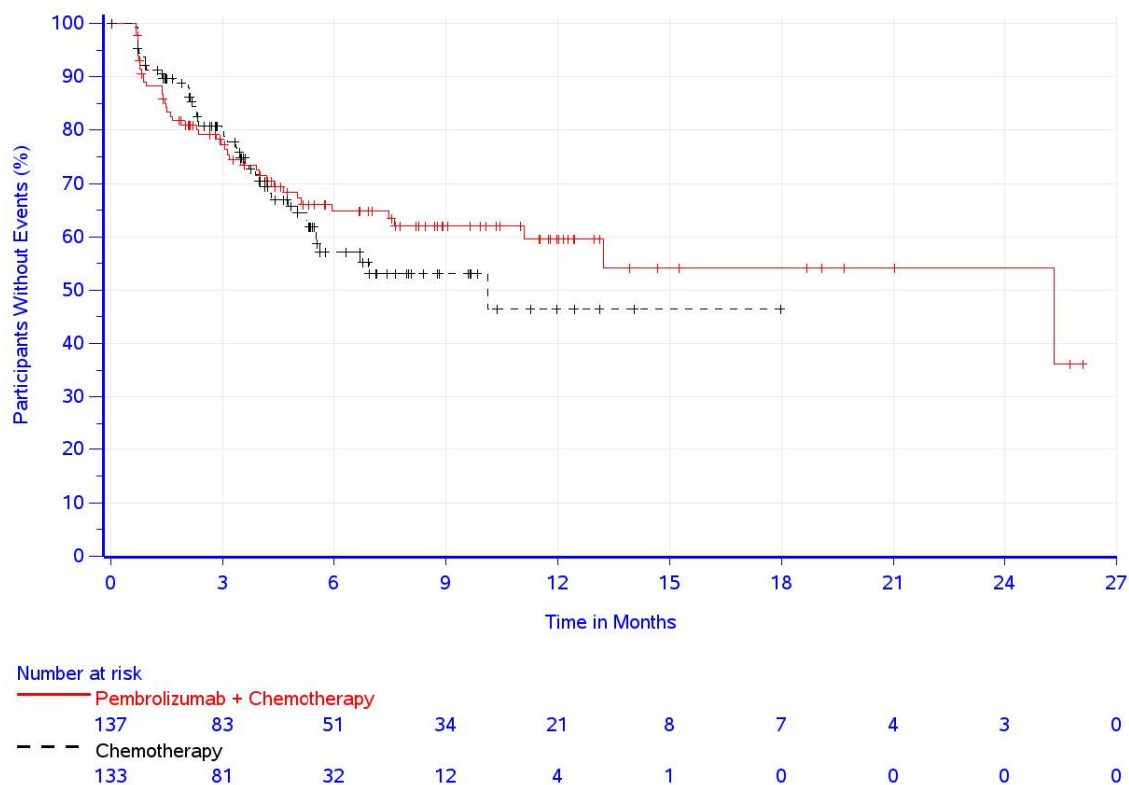
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Trouble with Taste (10 points)

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Geschmackssinn (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Trouble with Coughing (10 points)

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Husten (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Trouble Talking (10 points)

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sprechen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

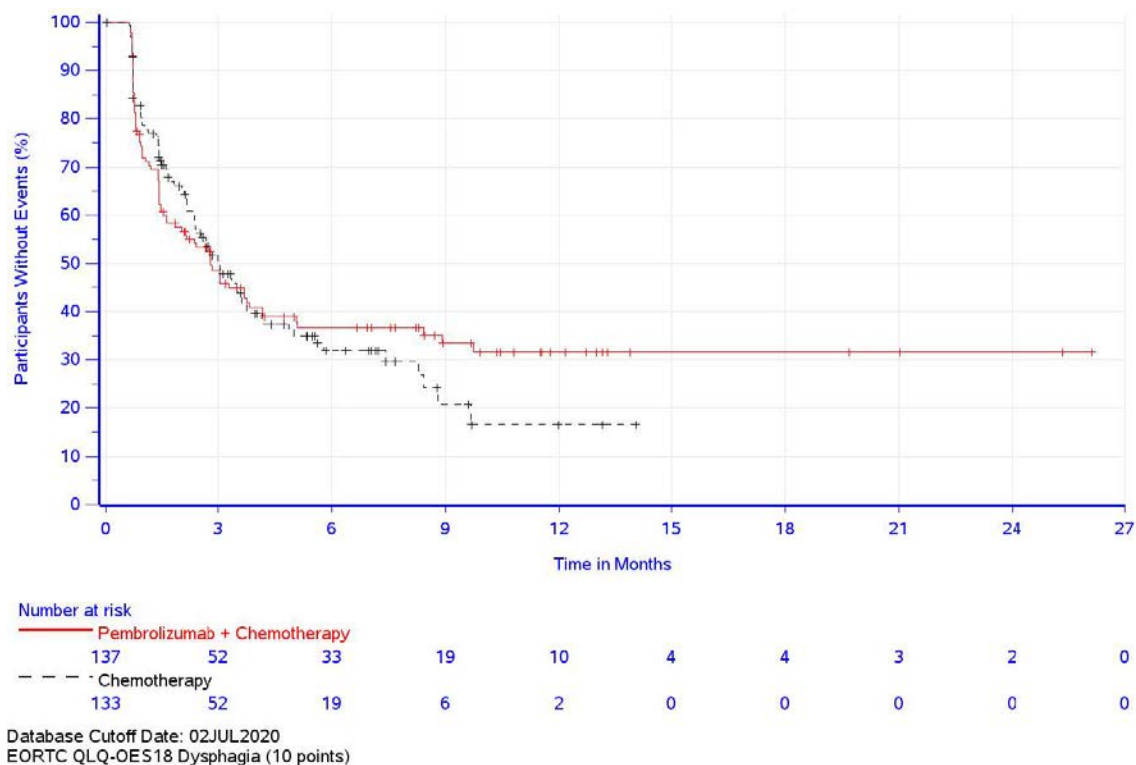
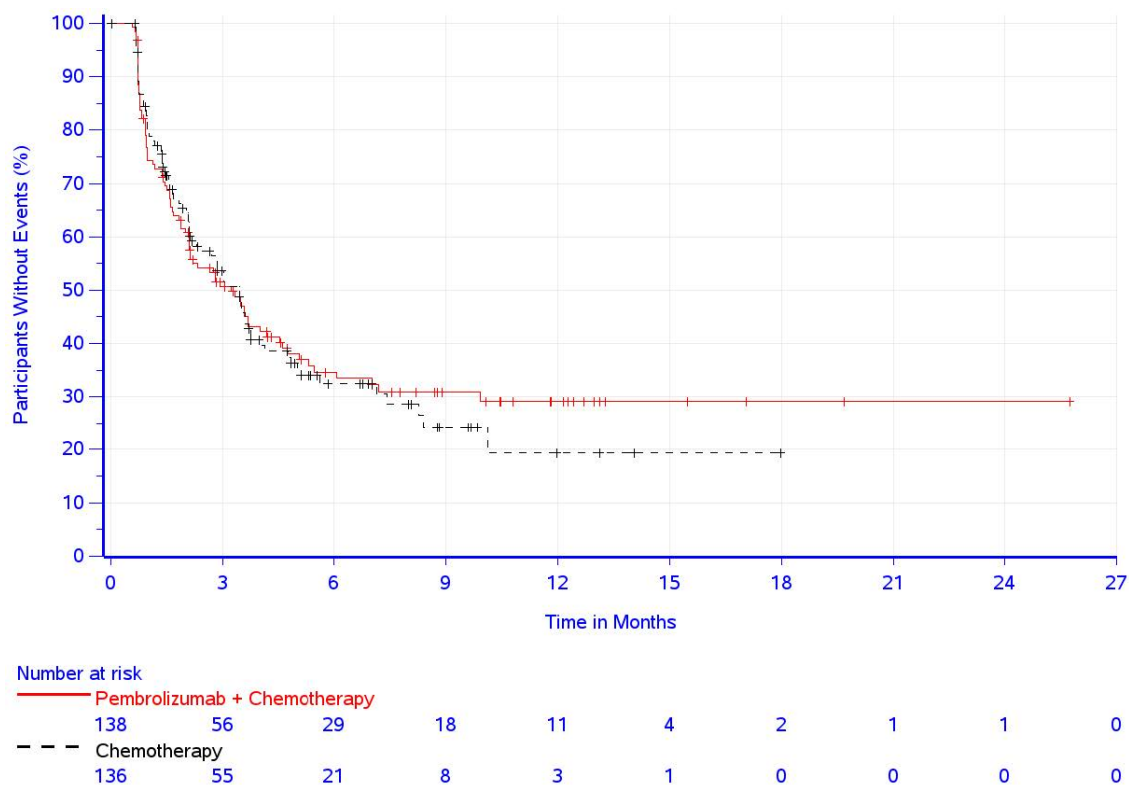


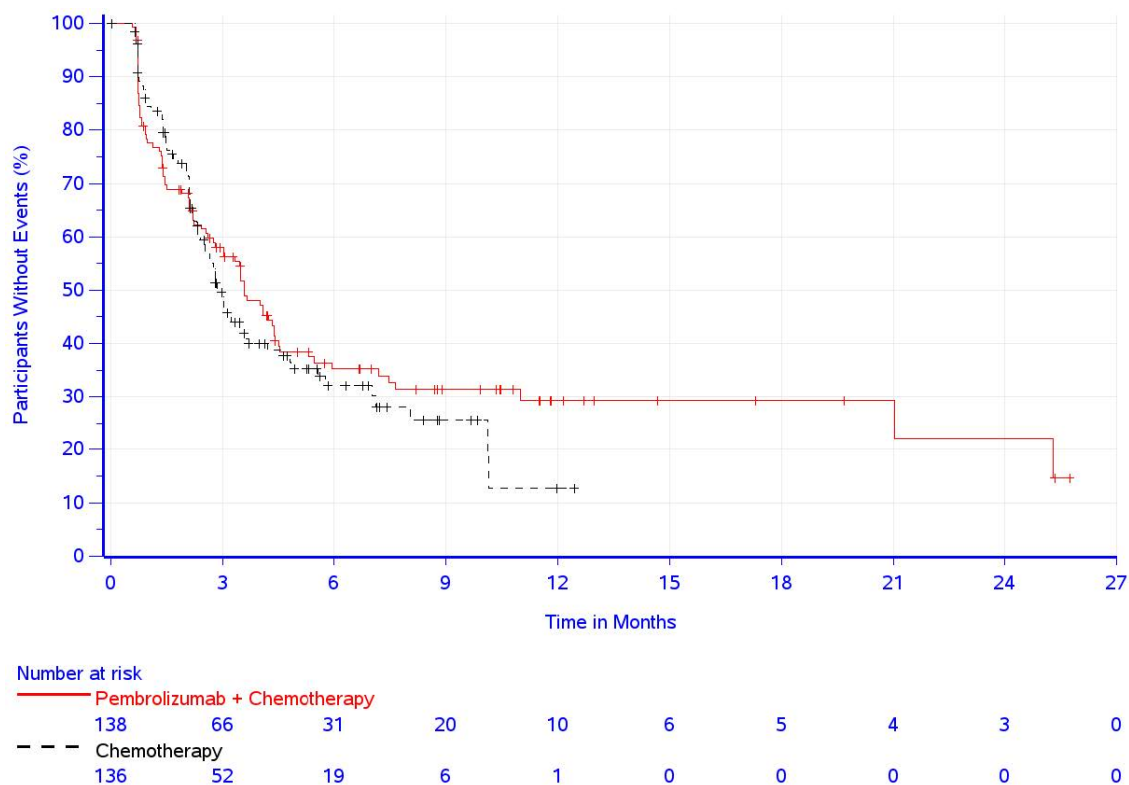
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

B.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität



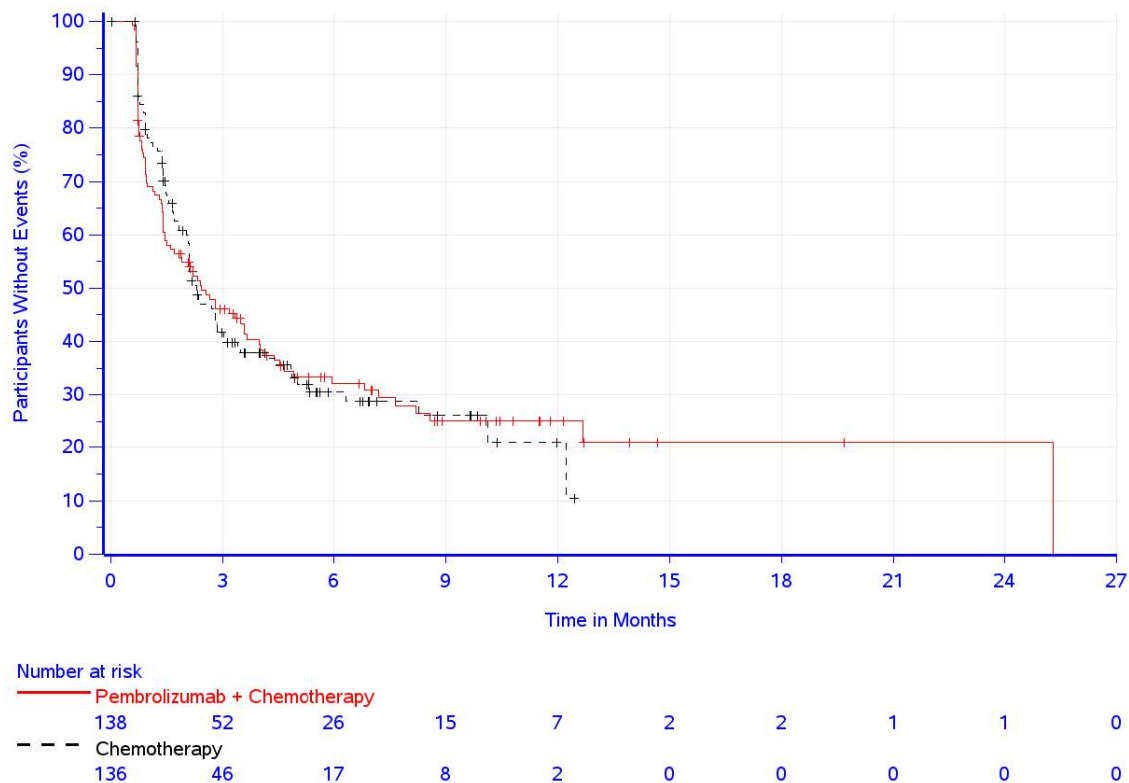
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Global Health Status (10 points)

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



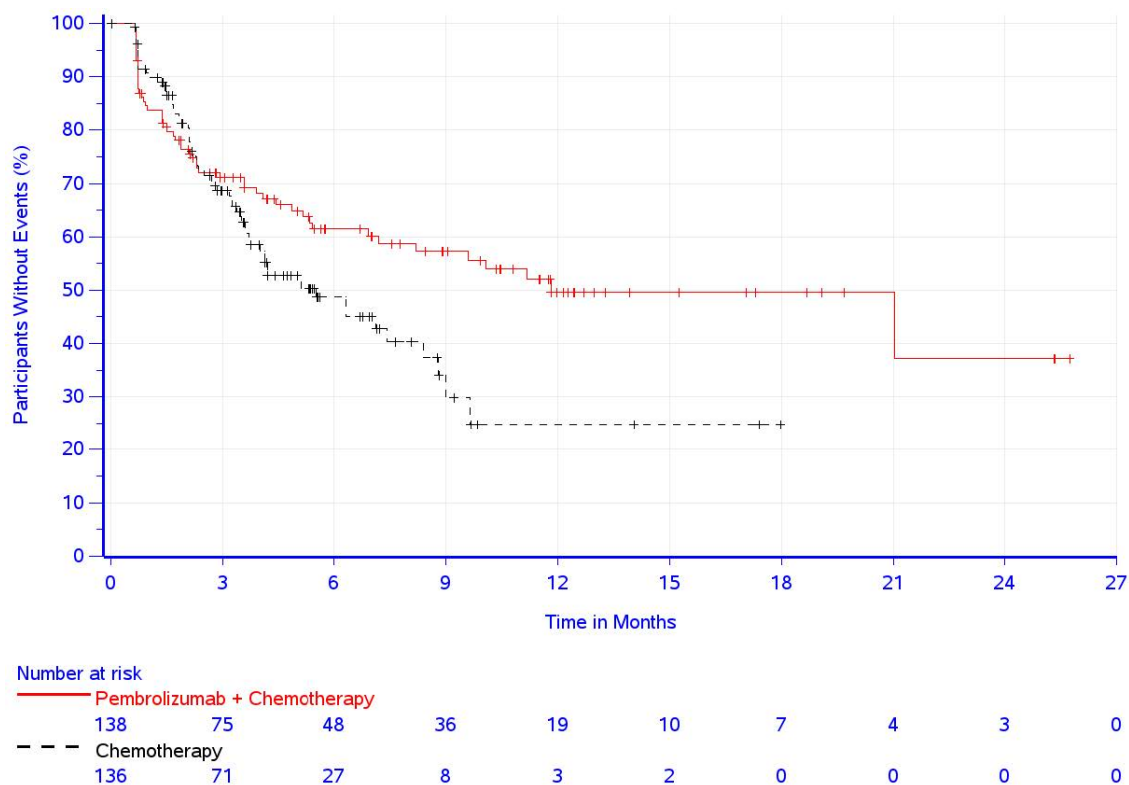
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning (10 points)

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



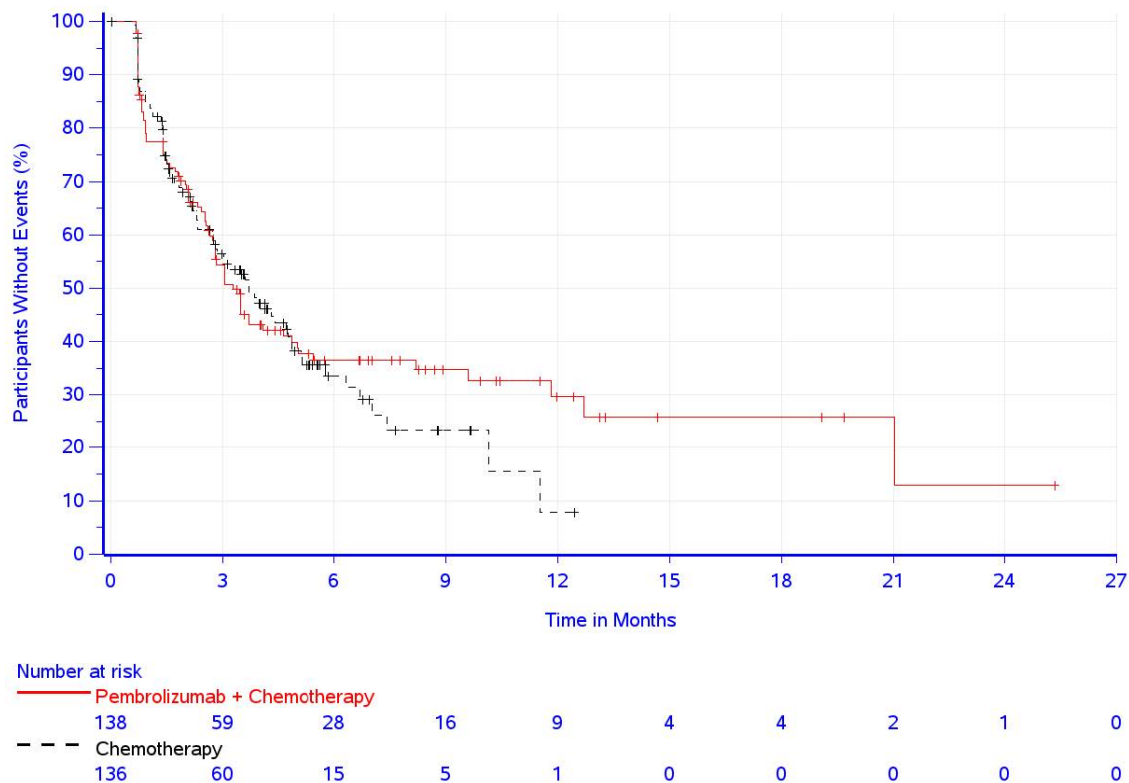
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Role Functioning (10 points)

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



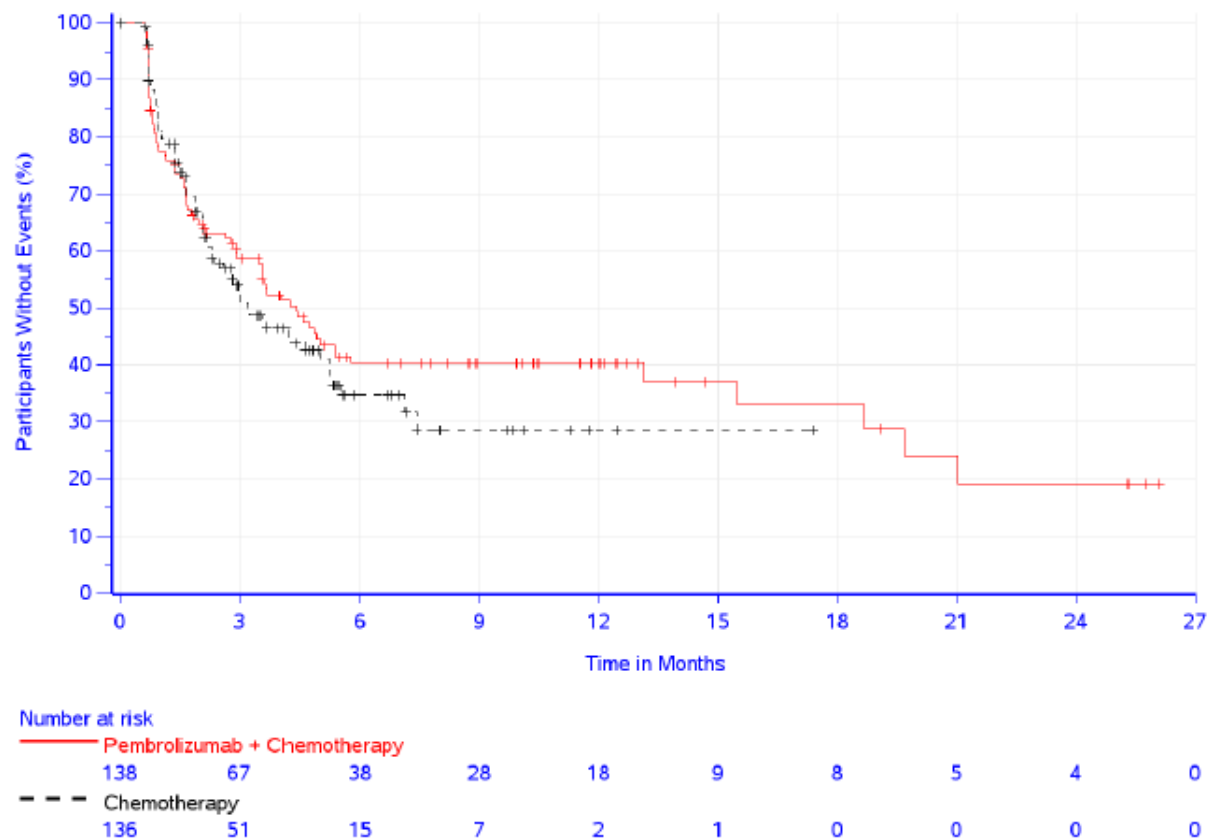
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning (10 points)

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning (10 points)

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Social Functioning (10 points)

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

B.1.3 Abbruch wegen UEs

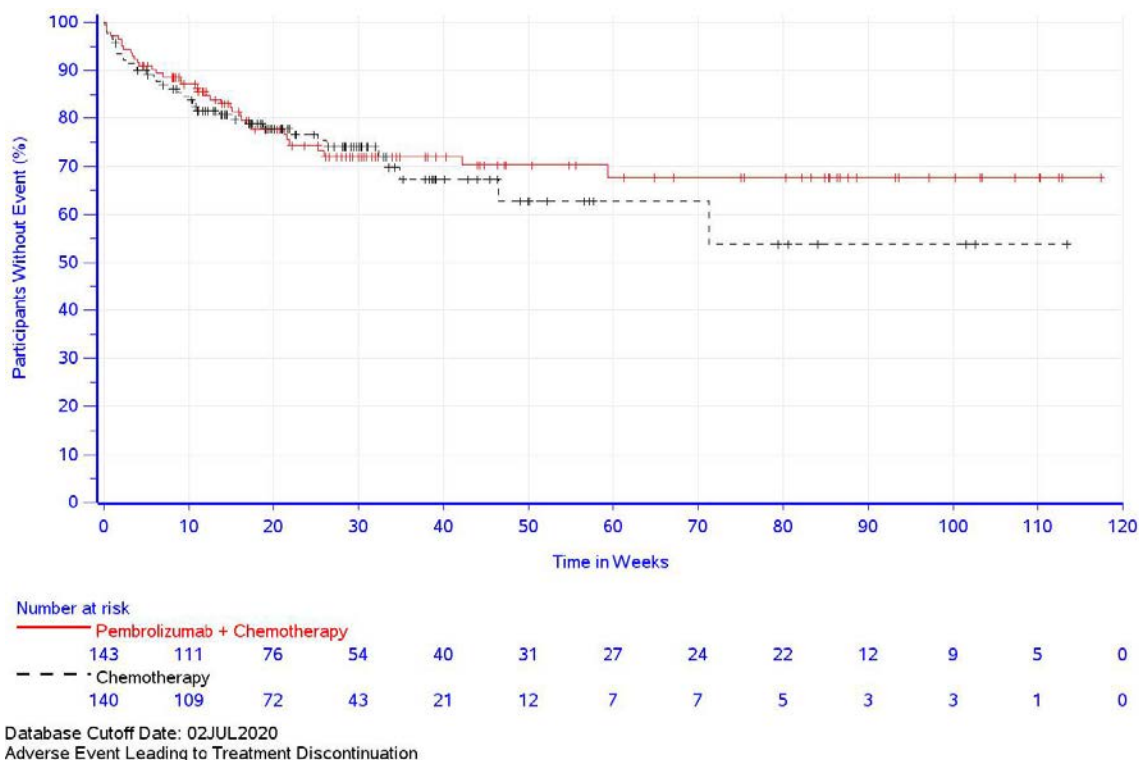


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

B.1.4 Subgruppenanalysen

Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

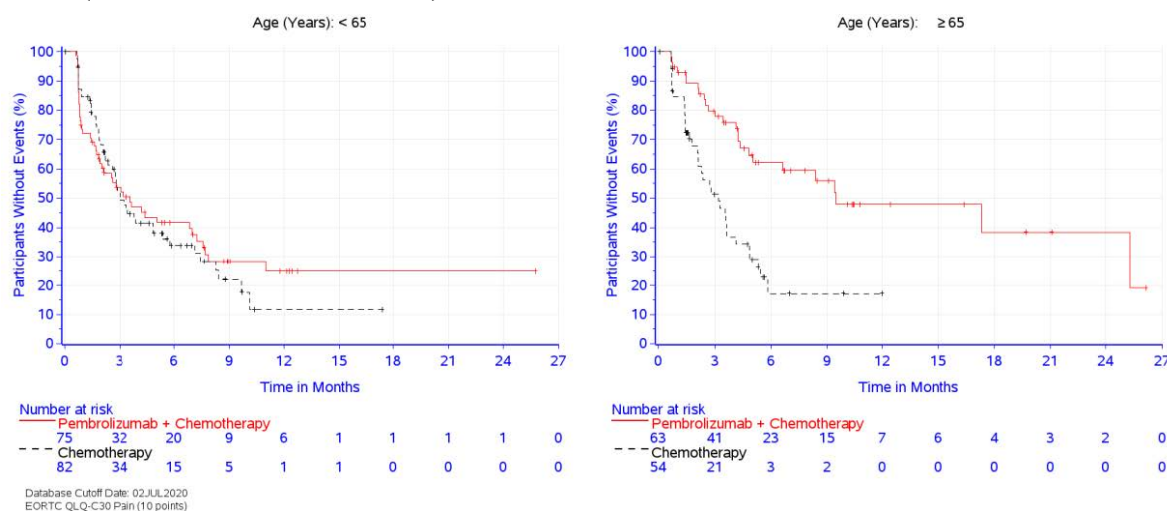
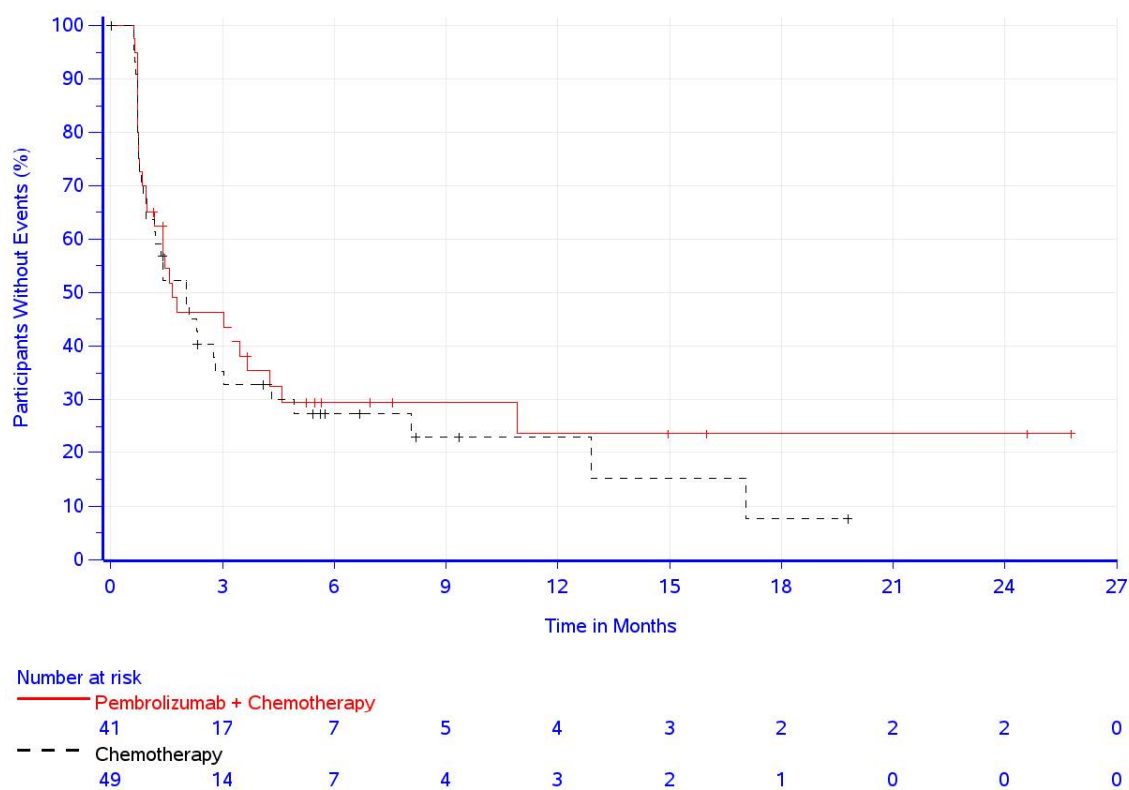


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und CPS ≥ 10

B.2 Fragestellung B1

B.2.1 Morbidität



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Fatigue (10 points)

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

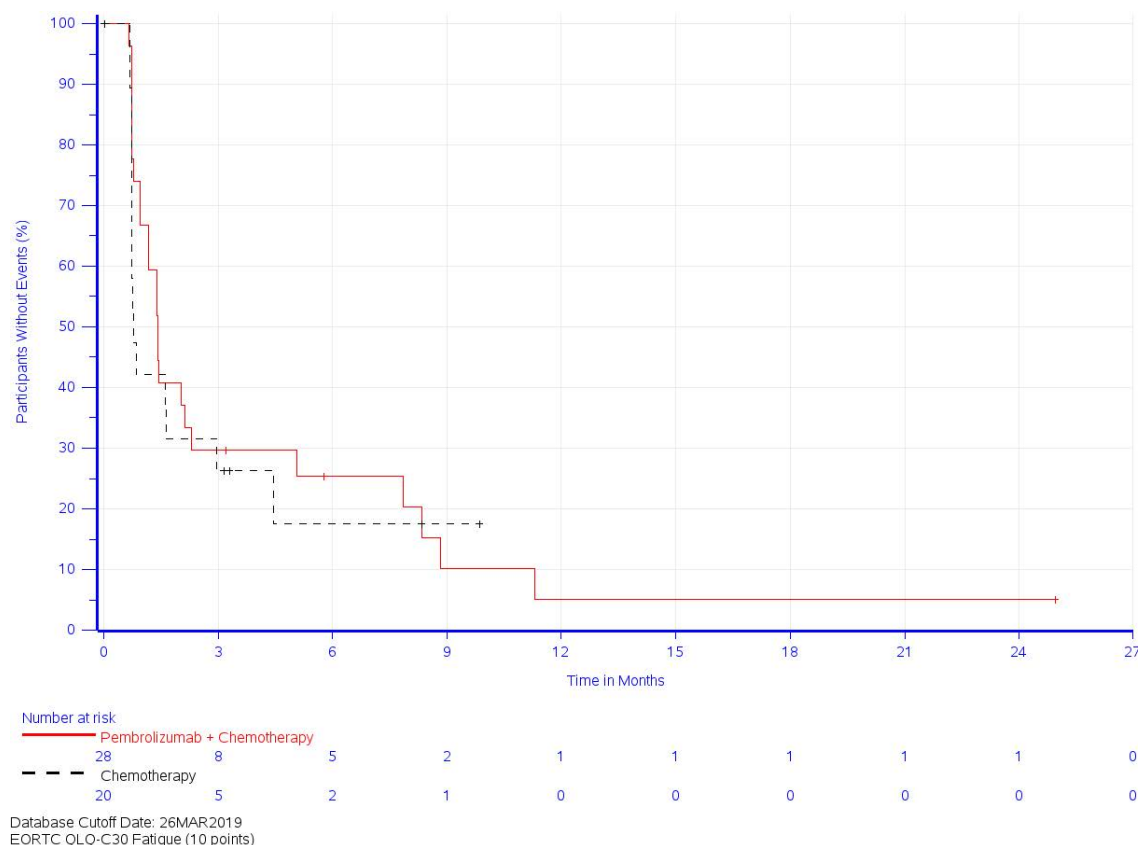
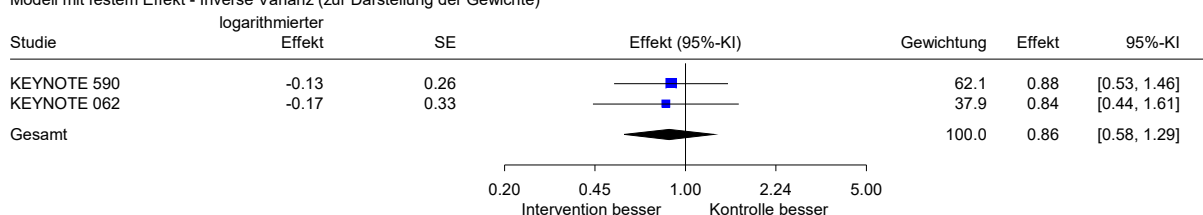


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

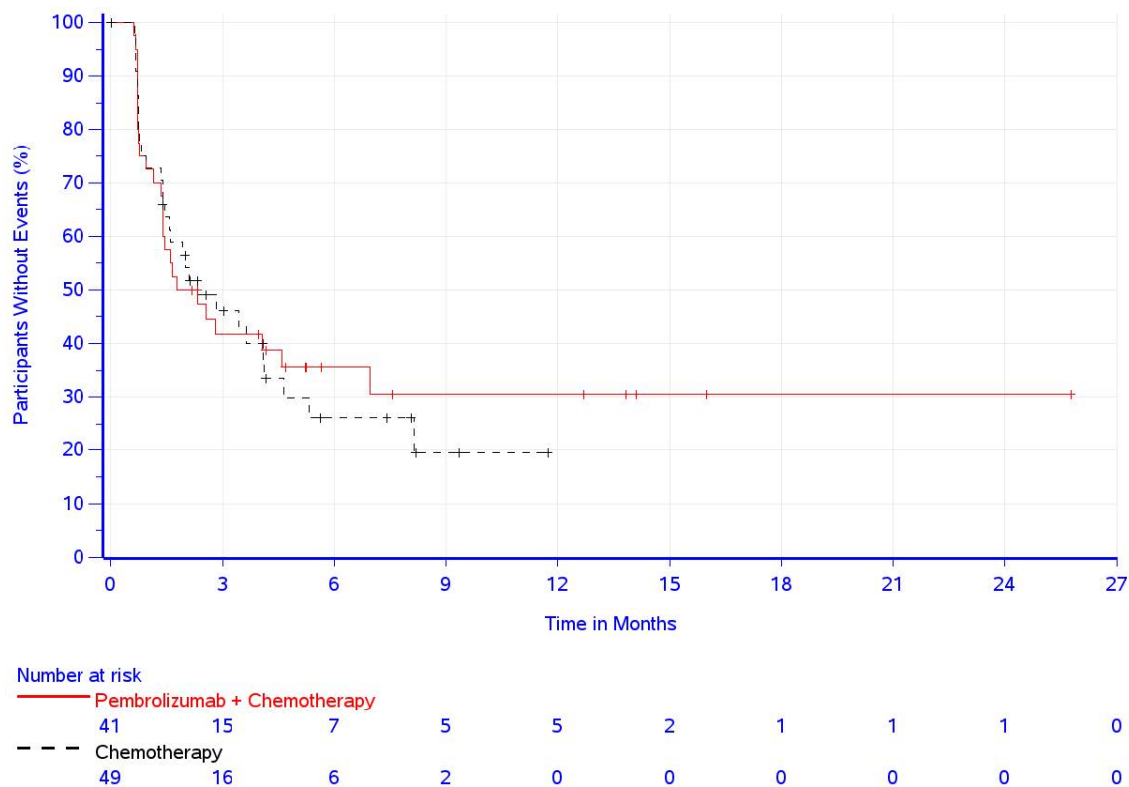
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Fatigue

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



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.912$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-0.71, $p=0.475$

Abbildung 29: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting (10 points)

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

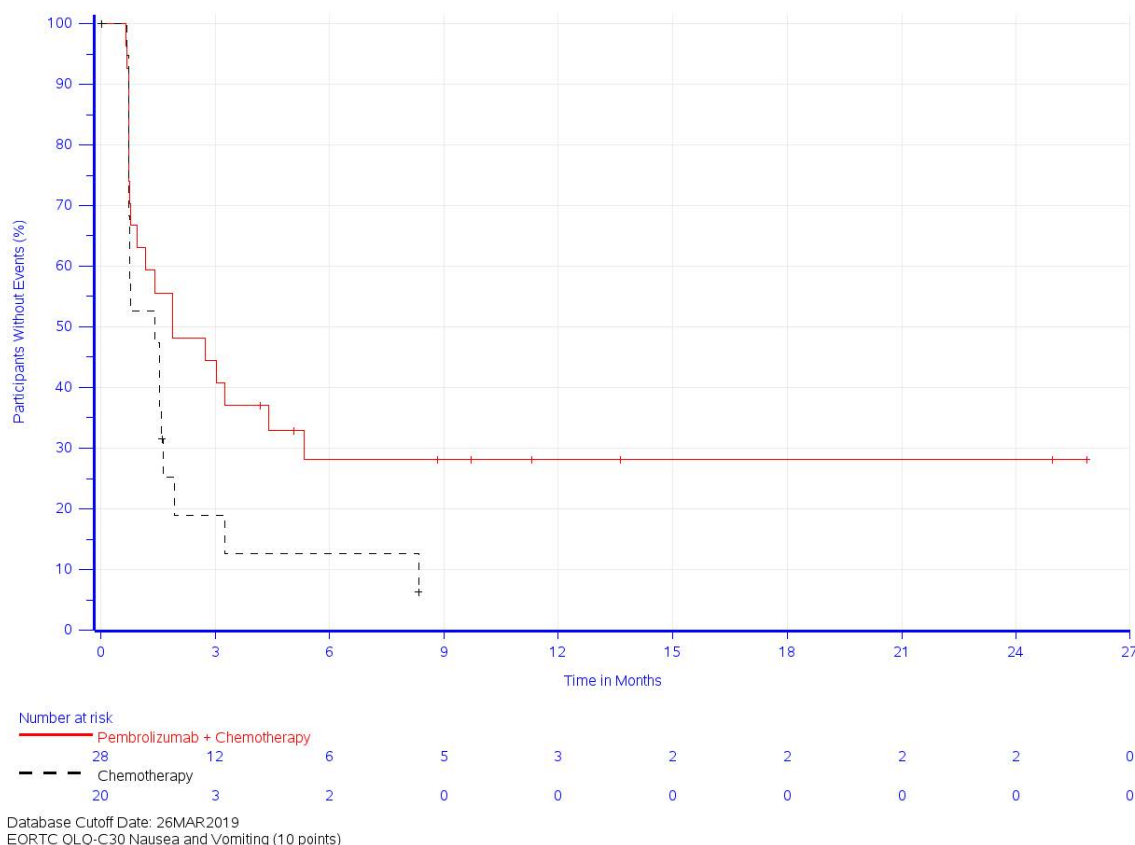
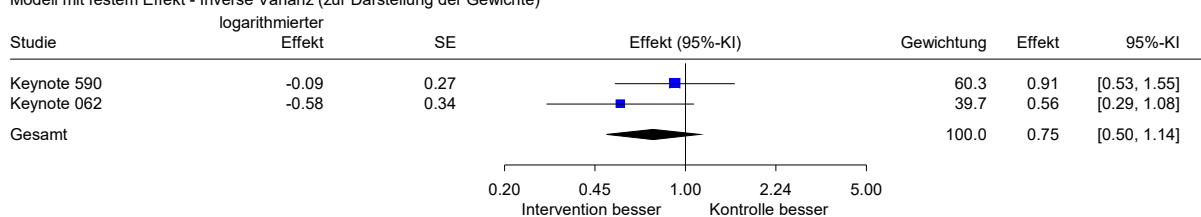


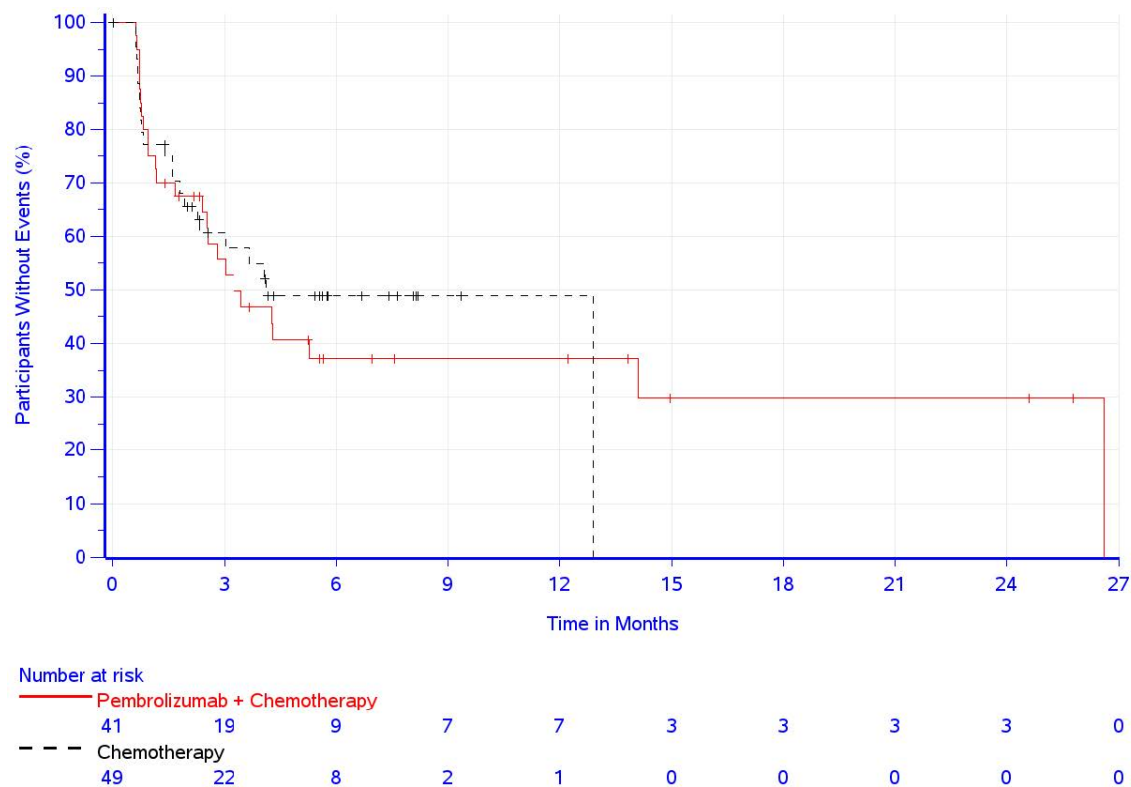
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=1.26$, $df=1$, $p=0.261$, $I^2=20.9\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-1.36, $p=0.174$

Abbildung 32: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Pain (10 points)

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

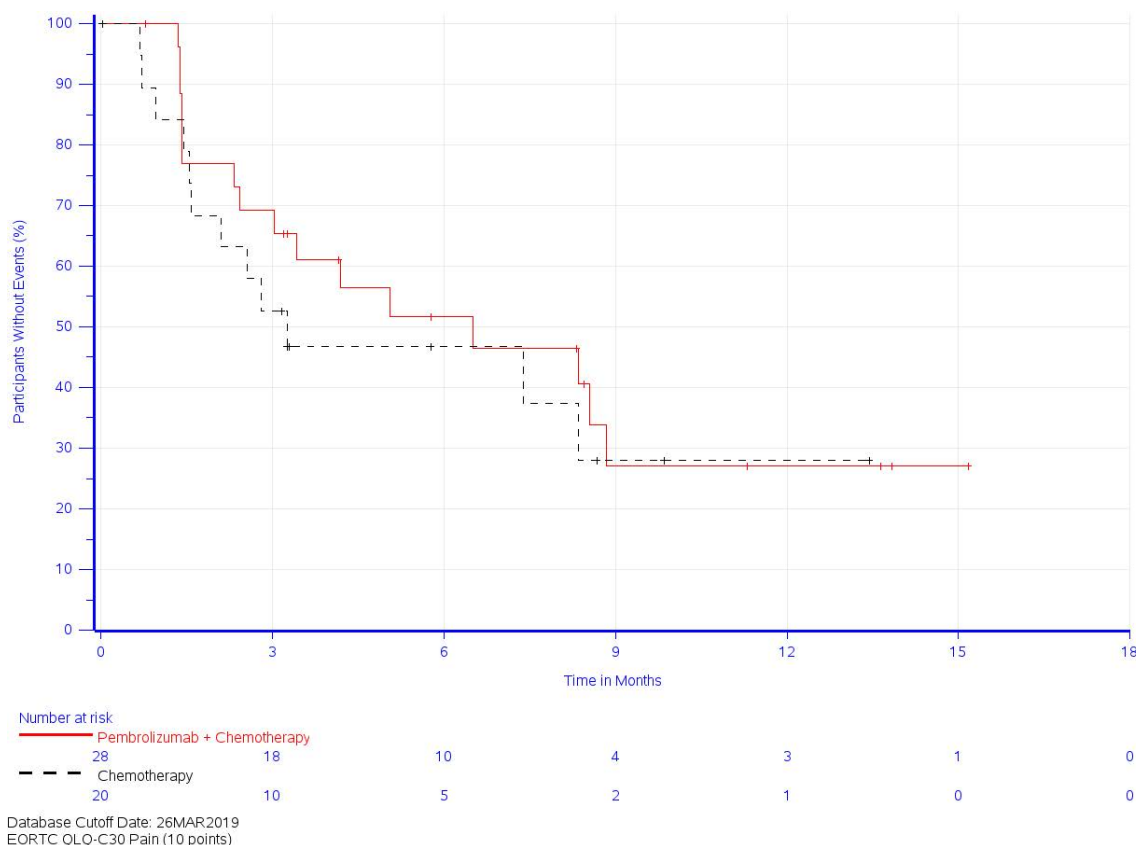
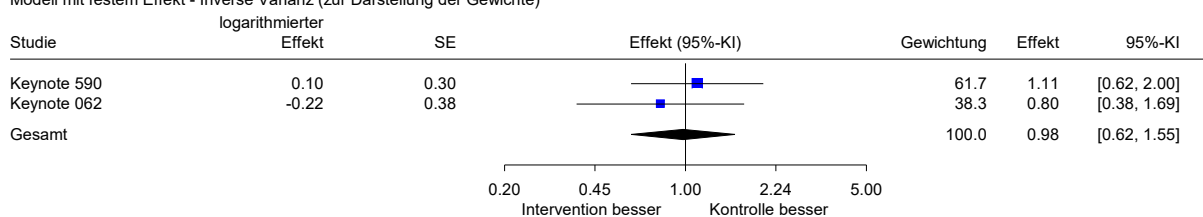


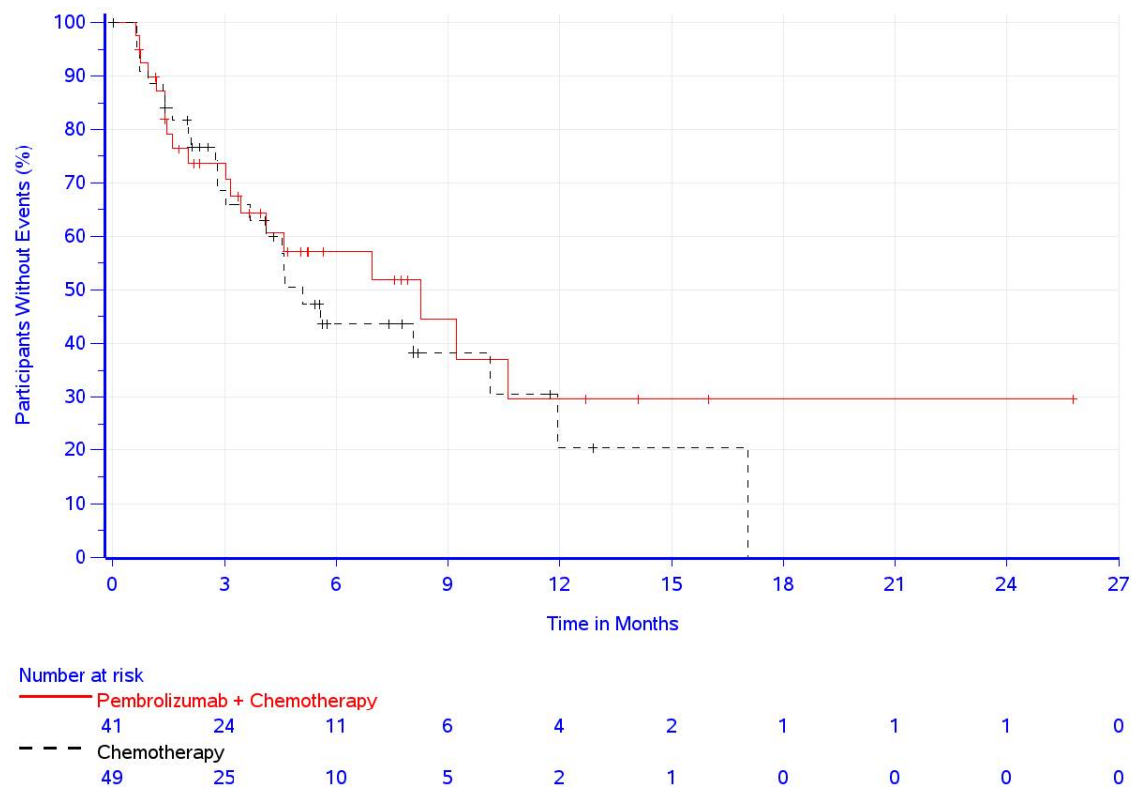
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Schmerzen
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.46$, $df=1$, $p=0.499$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-0.09, $p=0.929$

Abbildung 35: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Dyspnea (10 points)

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

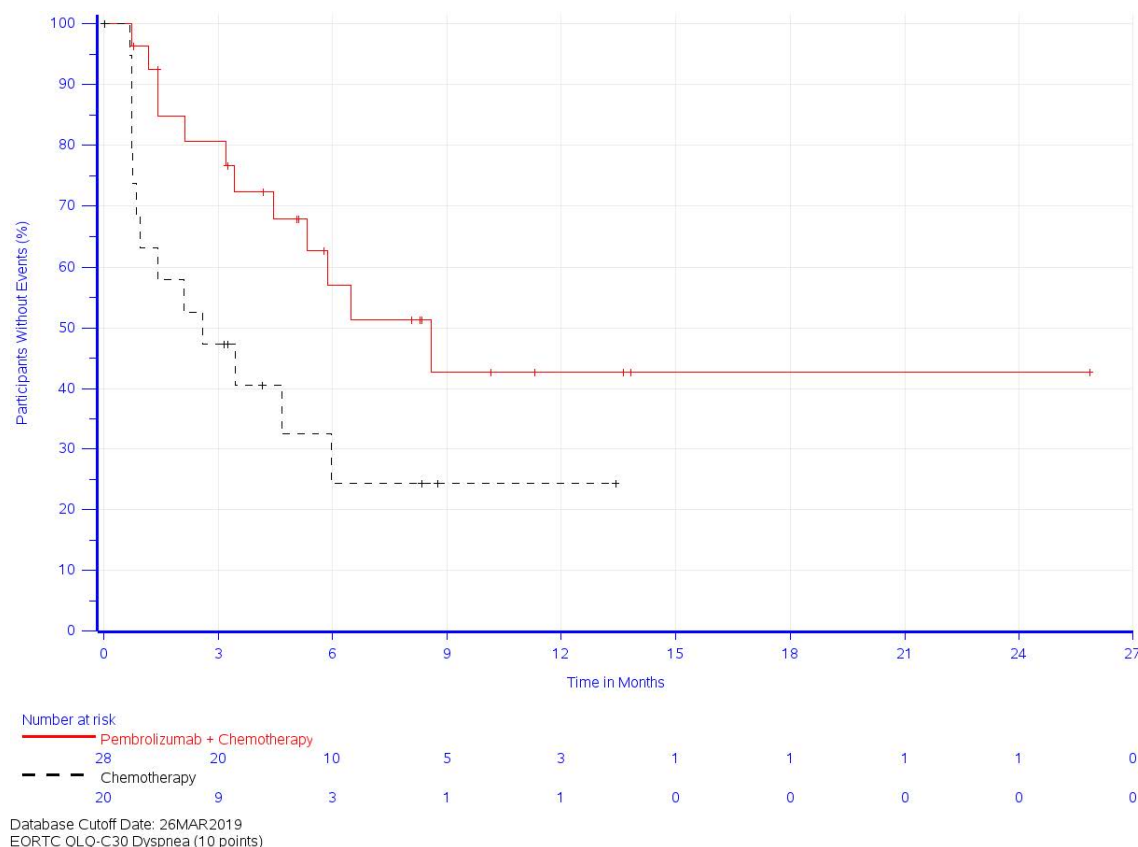
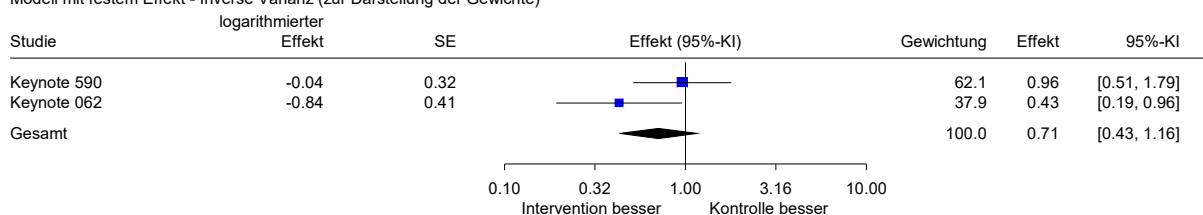


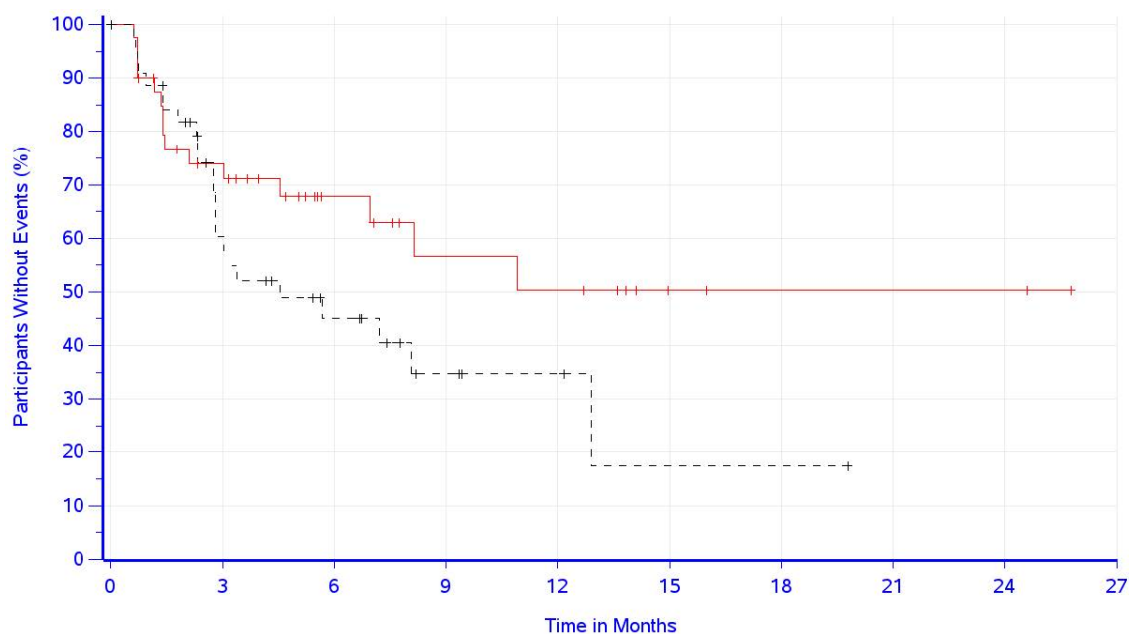
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Dyspnoe
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=2.41$, $df=1$, $p=0.121$, $I^2=58.4\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-1.38, $p=0.169$

Abbildung 38: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Number at risk									
— Pembrolizumab + Chemotherapy									
41	26	14	9	8	3	2	2	2	0
- - - Chemotherapy									
49	22	12	5	3	1	1	0	0	0

Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Insomnia (10 points)

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

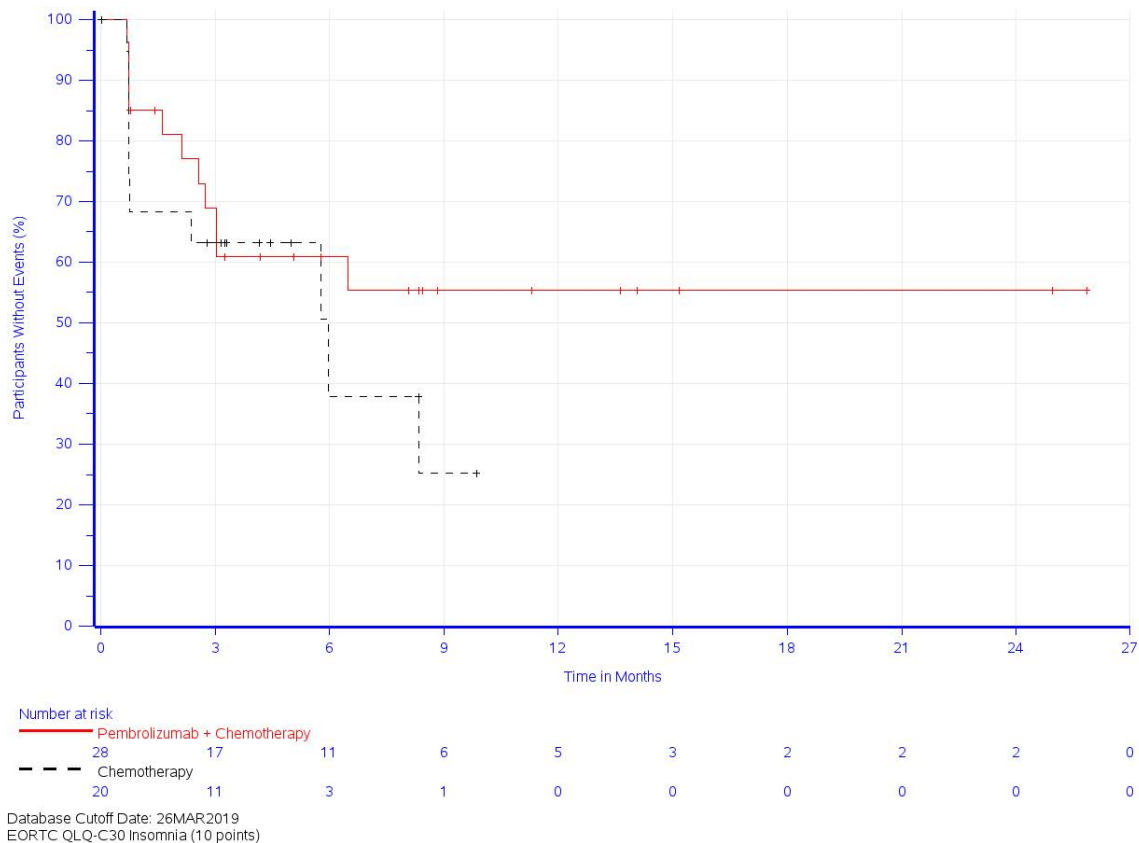
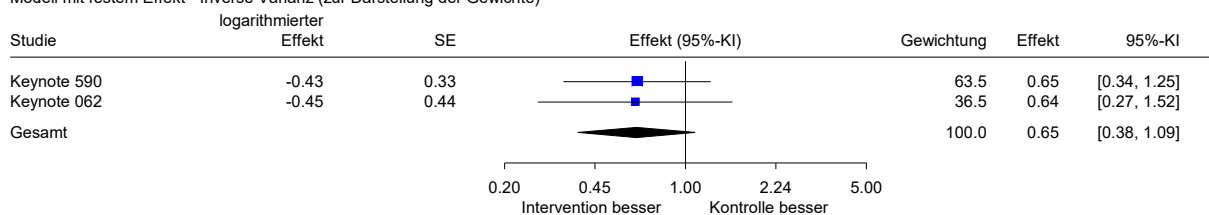


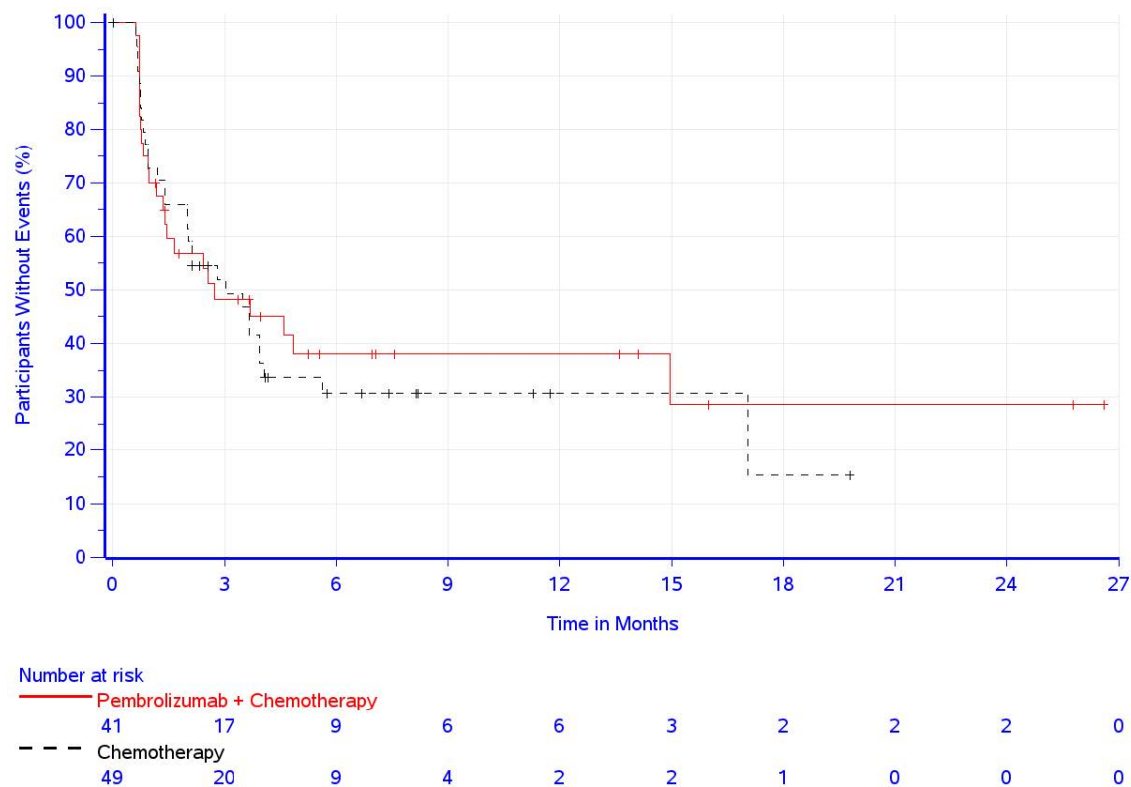
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.978$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.64$, $p=0.101$

Abbildung 41: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss (10 points)

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

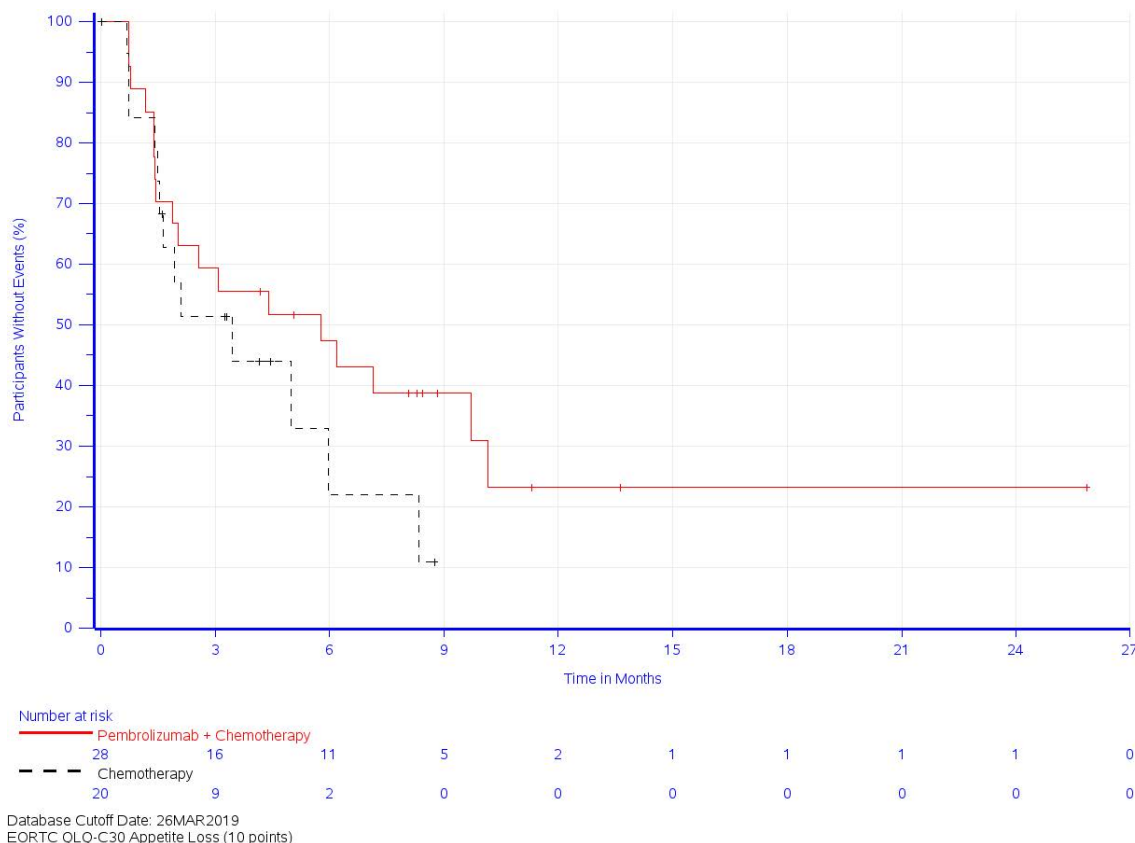
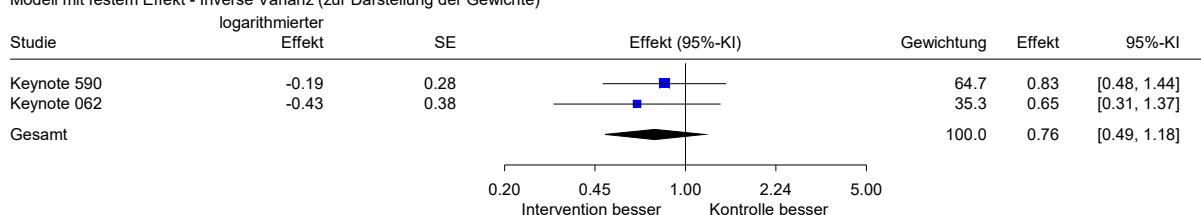


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

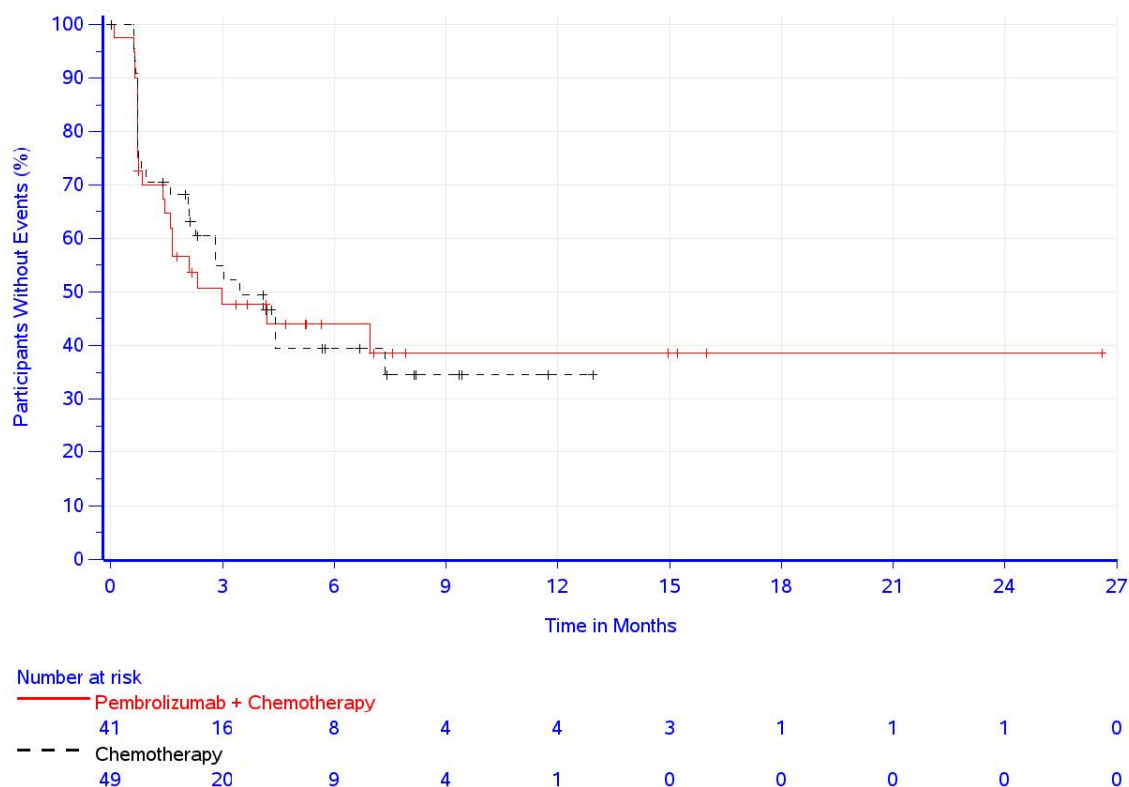
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Appetitverlust

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



Heterogenität: $Q=0.27$, $df=1$, $p=0.604$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-1.21, $p=0.226$

Abbildung 44: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Constipation (10 points)

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

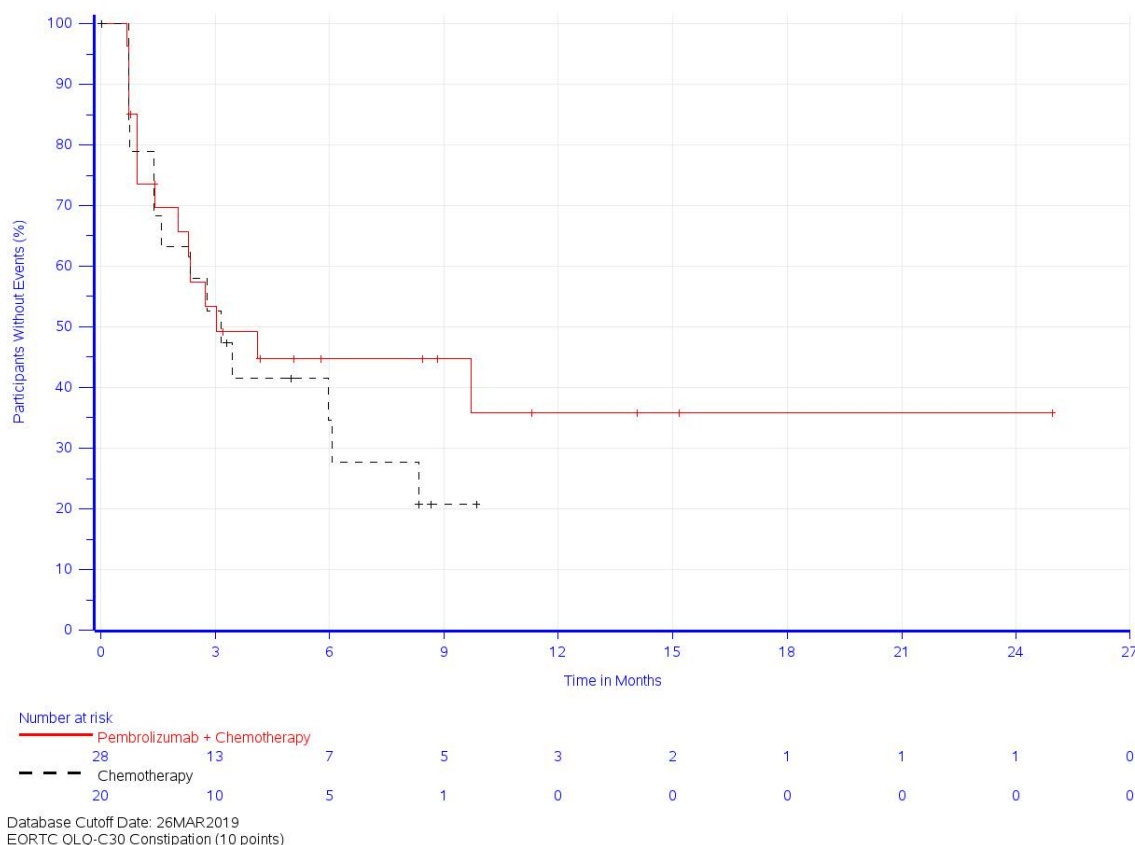
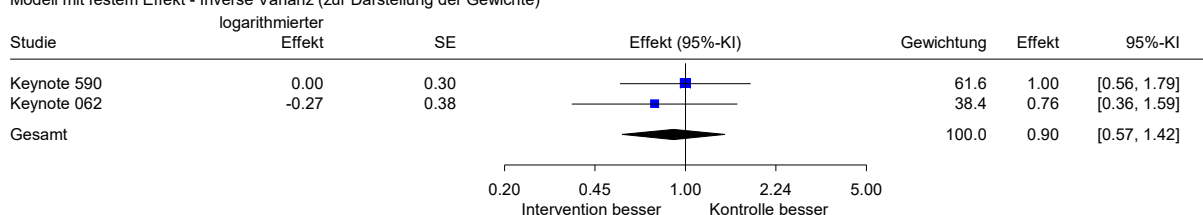


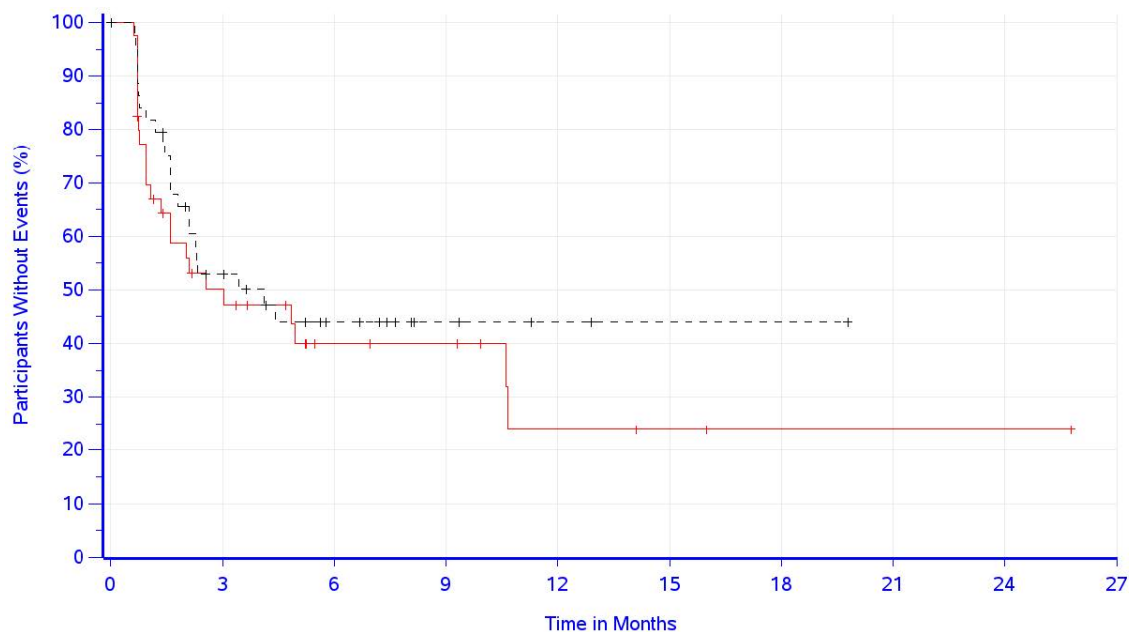
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Verstopfung
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.33$, $df=1$, $p=0.566$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-0.45, $p=0.651$

Abbildung 47: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Number at risk									
— Pembrolizumab + Chemotherapy									
41	17	8	7	3	2	1	1	1	0
- - - Chemotherapy									
49	20	11	4	2	1	1	0	0	0

Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Diarrhea (10 points)

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

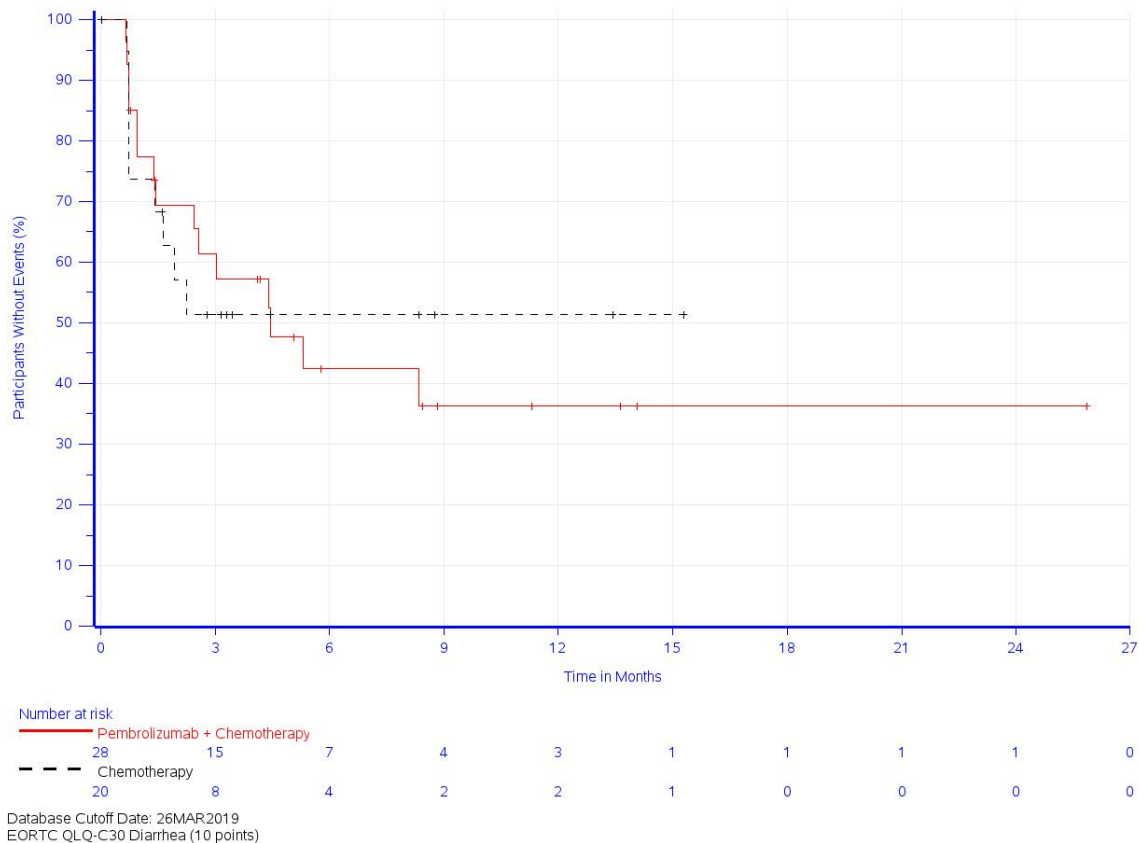
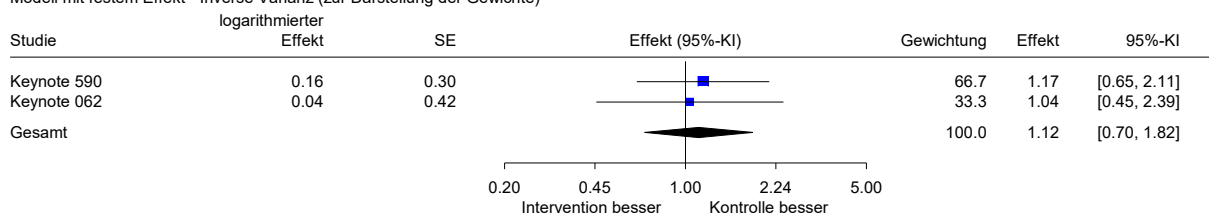


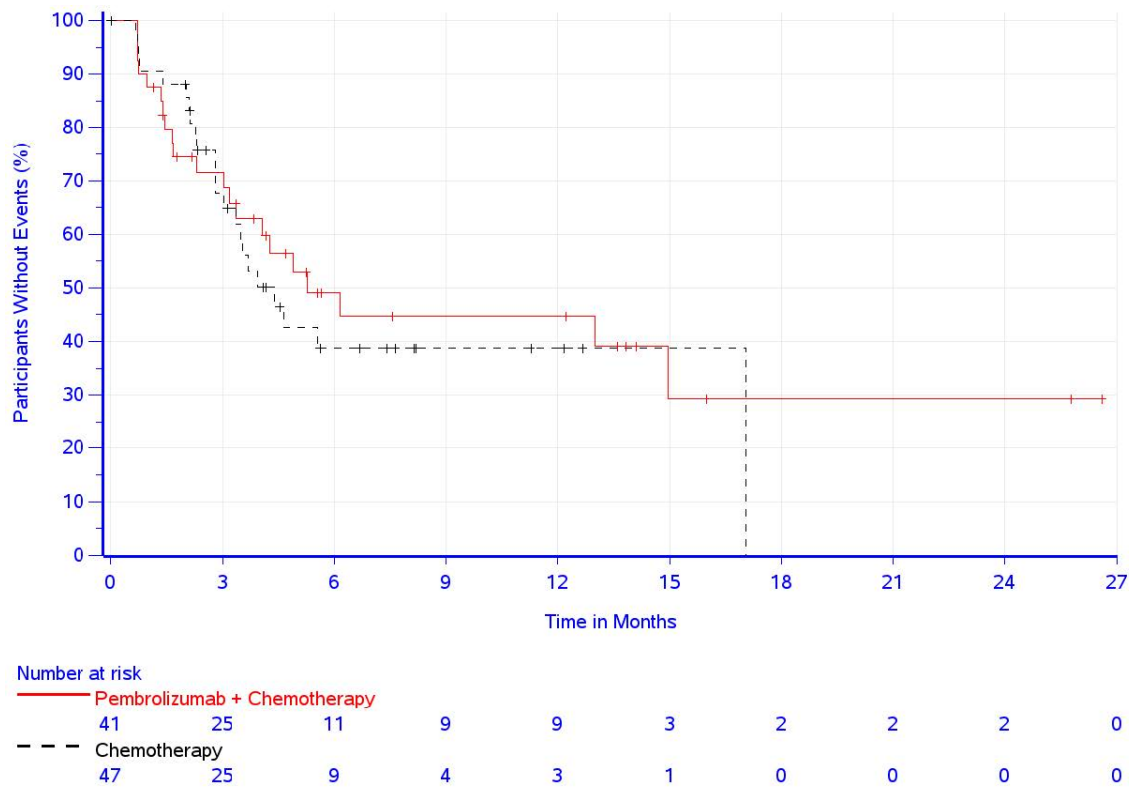
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Diarrhö
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.05$, $df=1$, $p=0.821$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=0.48, $p=0.631$

Abbildung 50: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Eating (10 points)

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Essen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

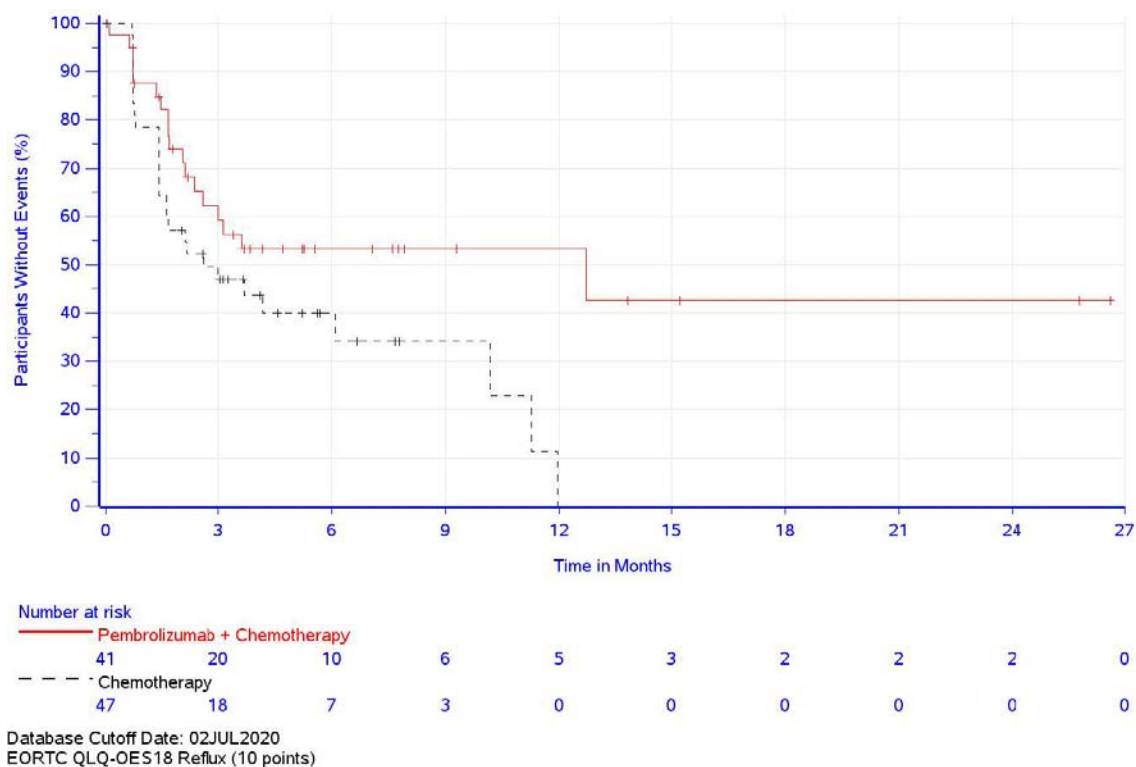
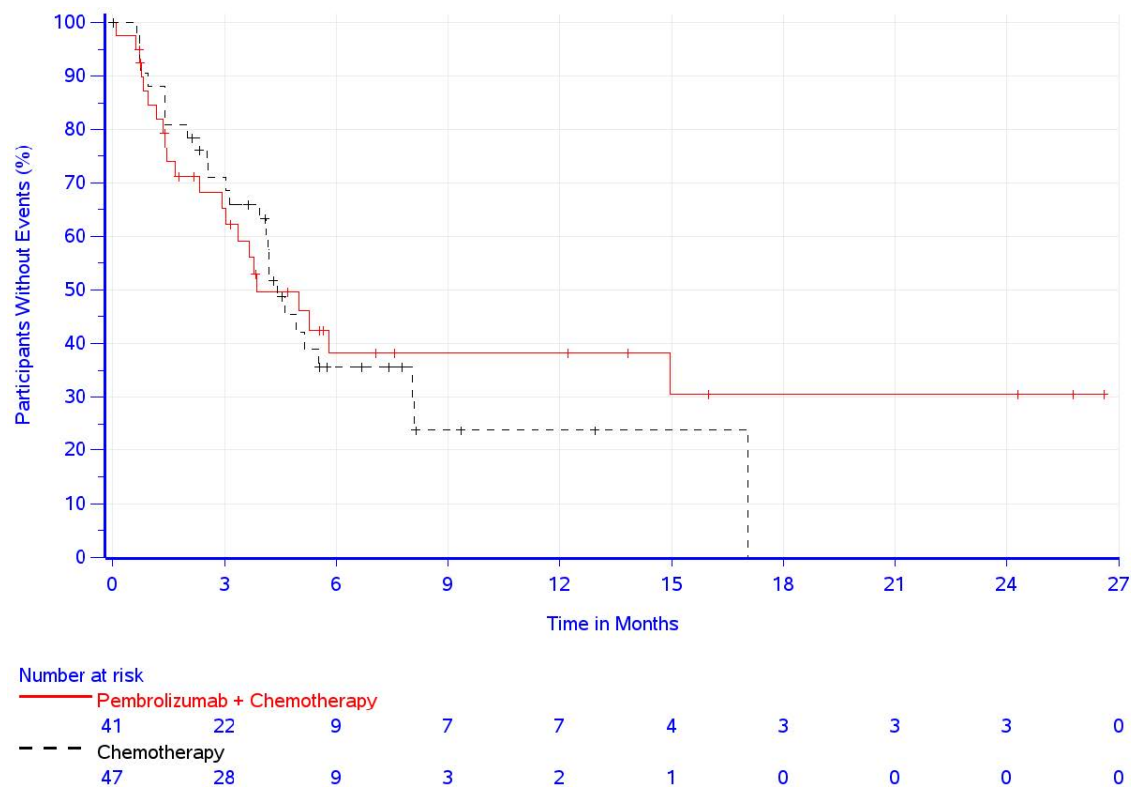
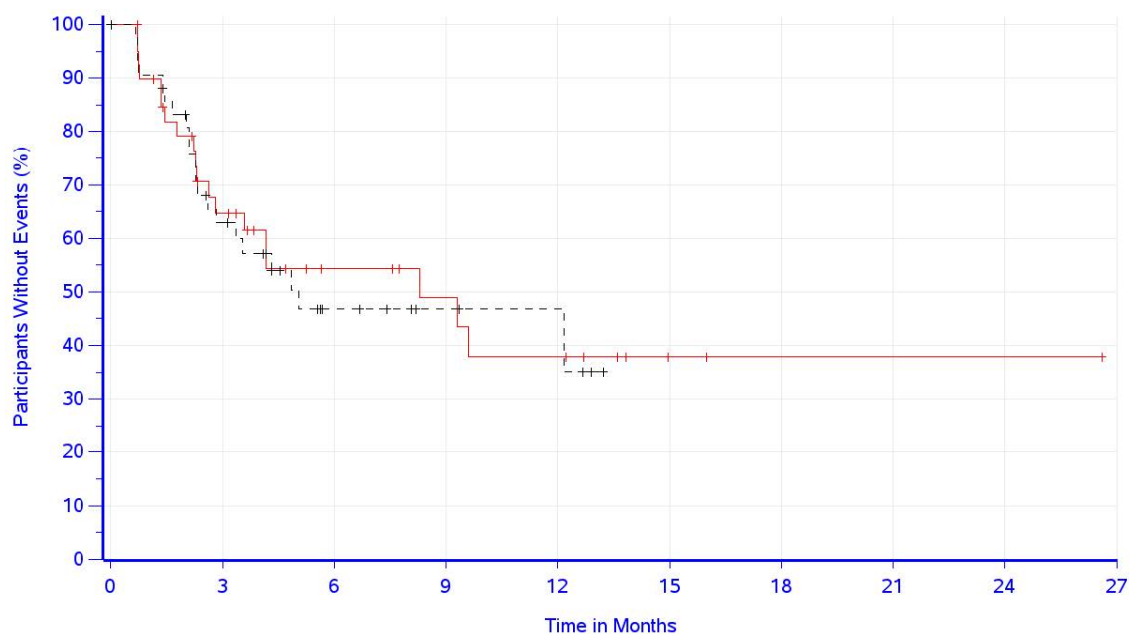


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Reflux (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Pain (10 points)

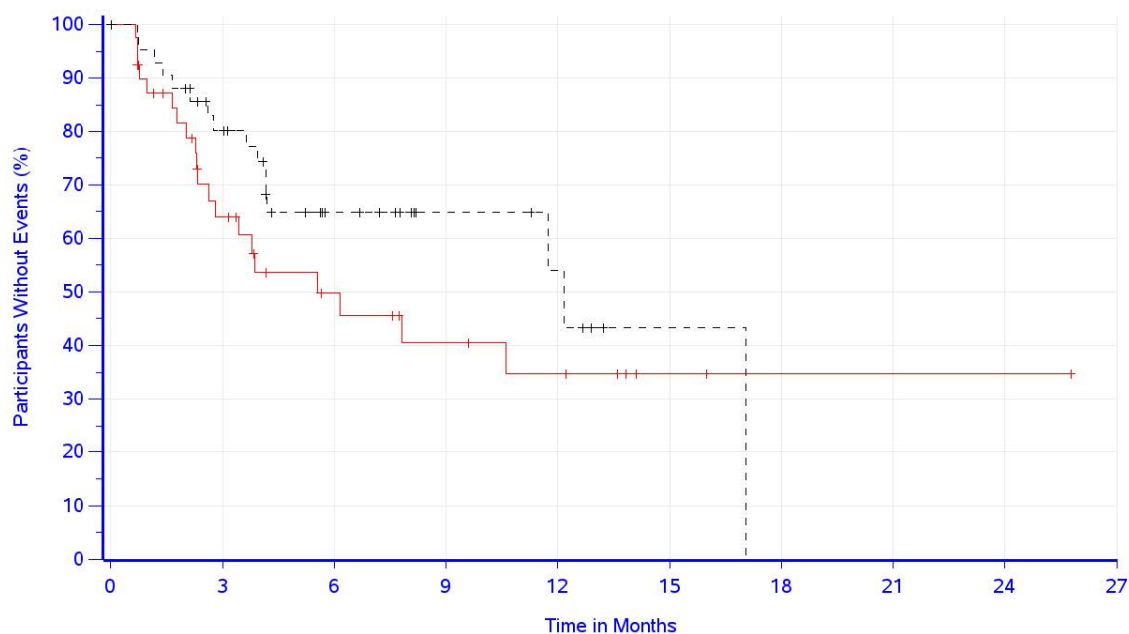
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Number at risk									
— Pembrolizumab + Chemotherapy									
41	22	12	9	7	2	1	1	1	0
- - - Chemotherapy									
47	24	10	5	4	0	0	0	0	0

Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Trouble Swallowing Saliva (10 points)

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Speichelschlucken (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Number at risk

— Pembrolizumab + Chemotherapy

41 21 12 8 6 2 1 1 1 0

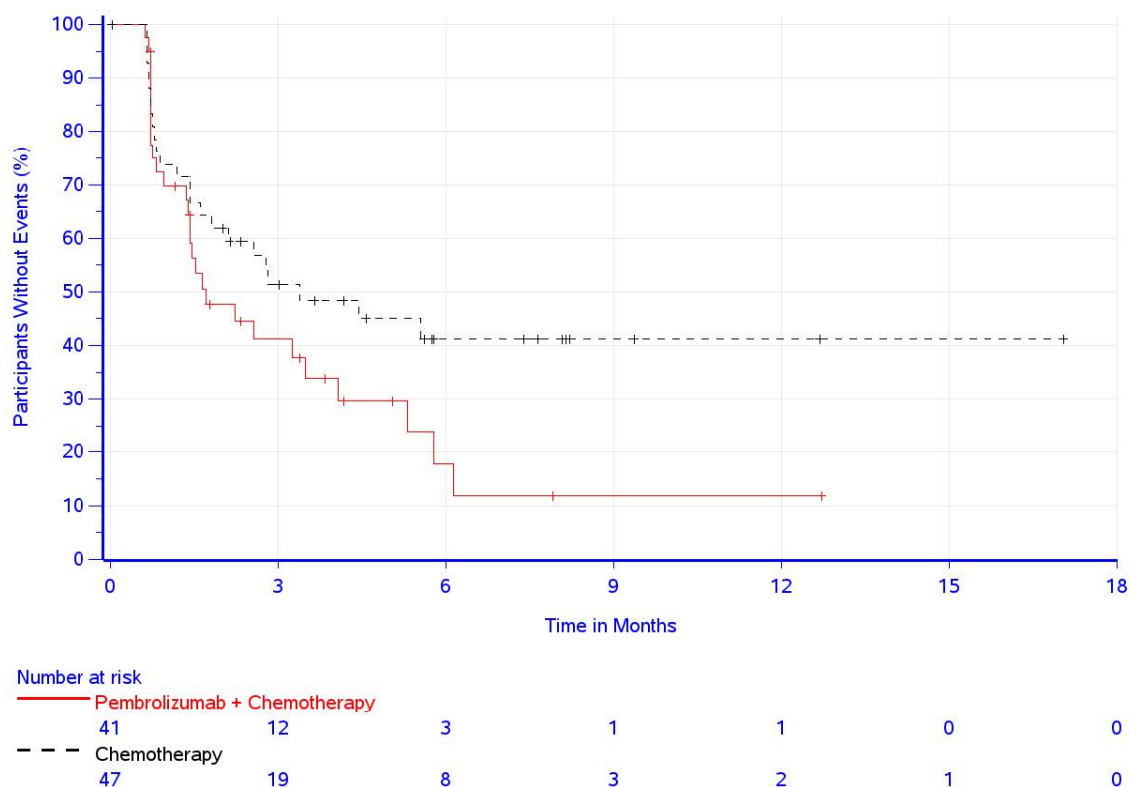
- - - Chemotherapy

47 30 15 7 5 1 0 0 0 0

Database Cutoff Date: 02JUL2020

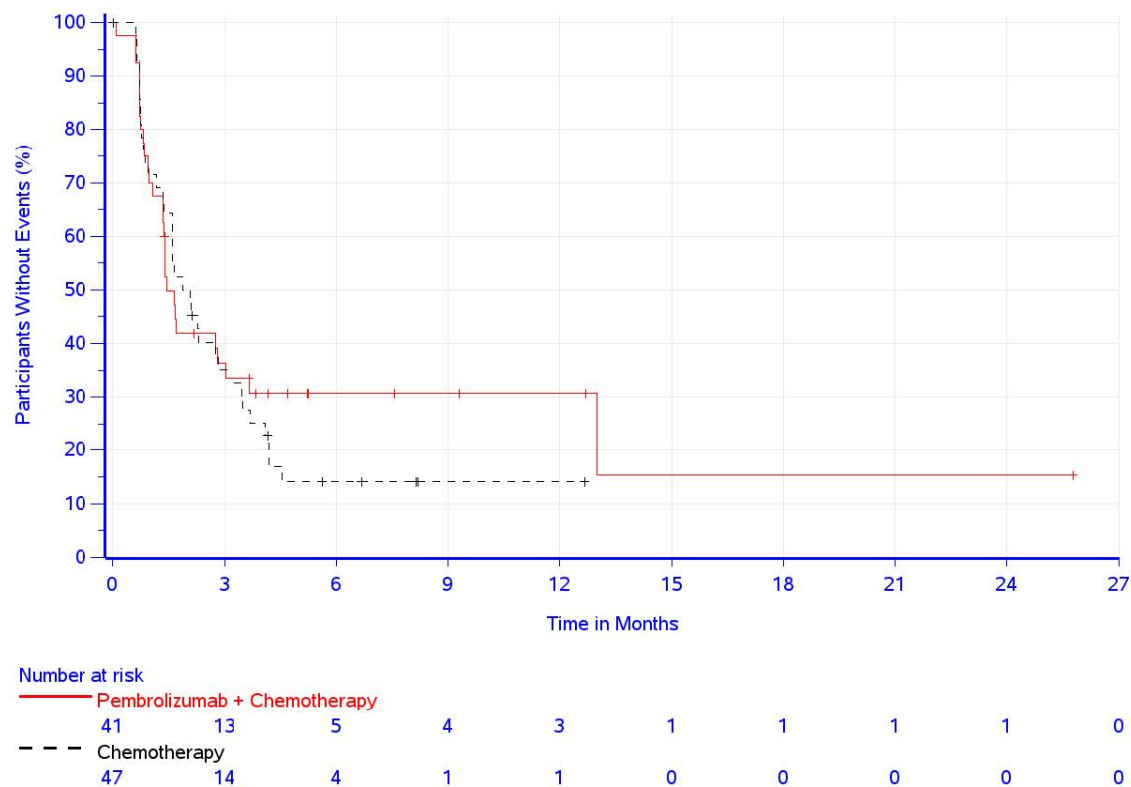
EORTC QLQ-OES18 Choked when Swallowing (10 points)

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlucken (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



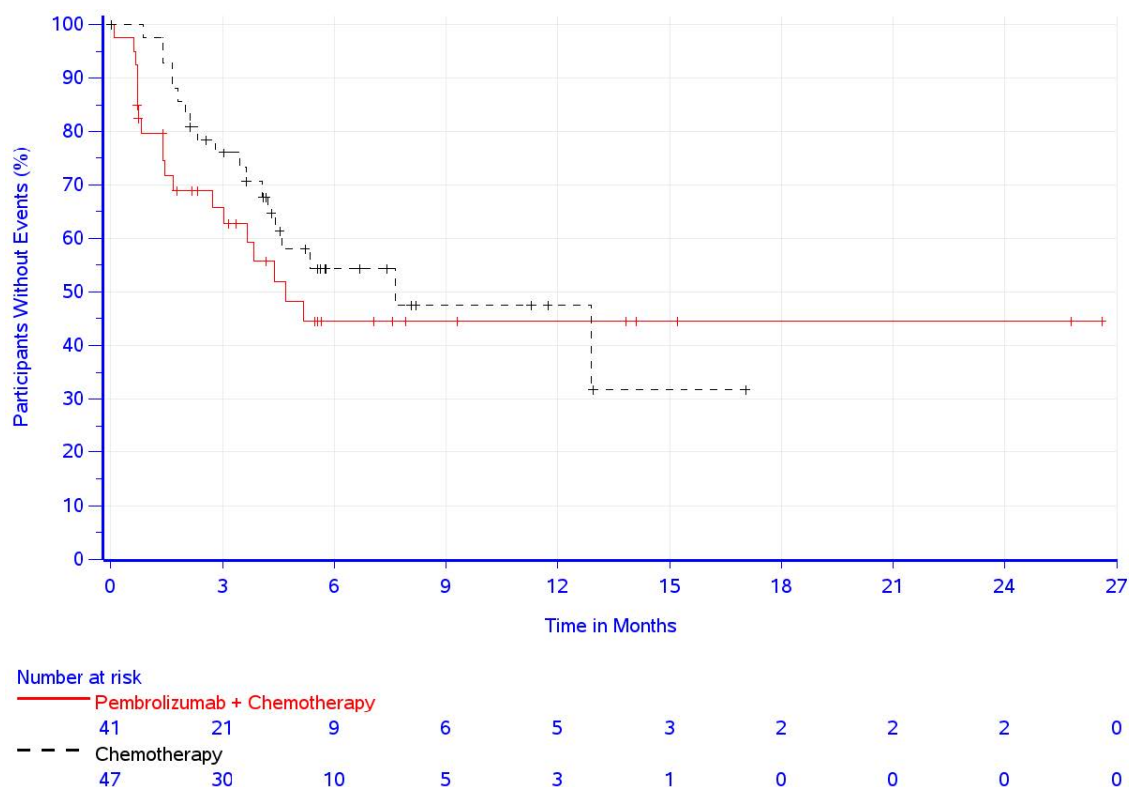
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Dry Mouth (10 points)

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundtrockenheit (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



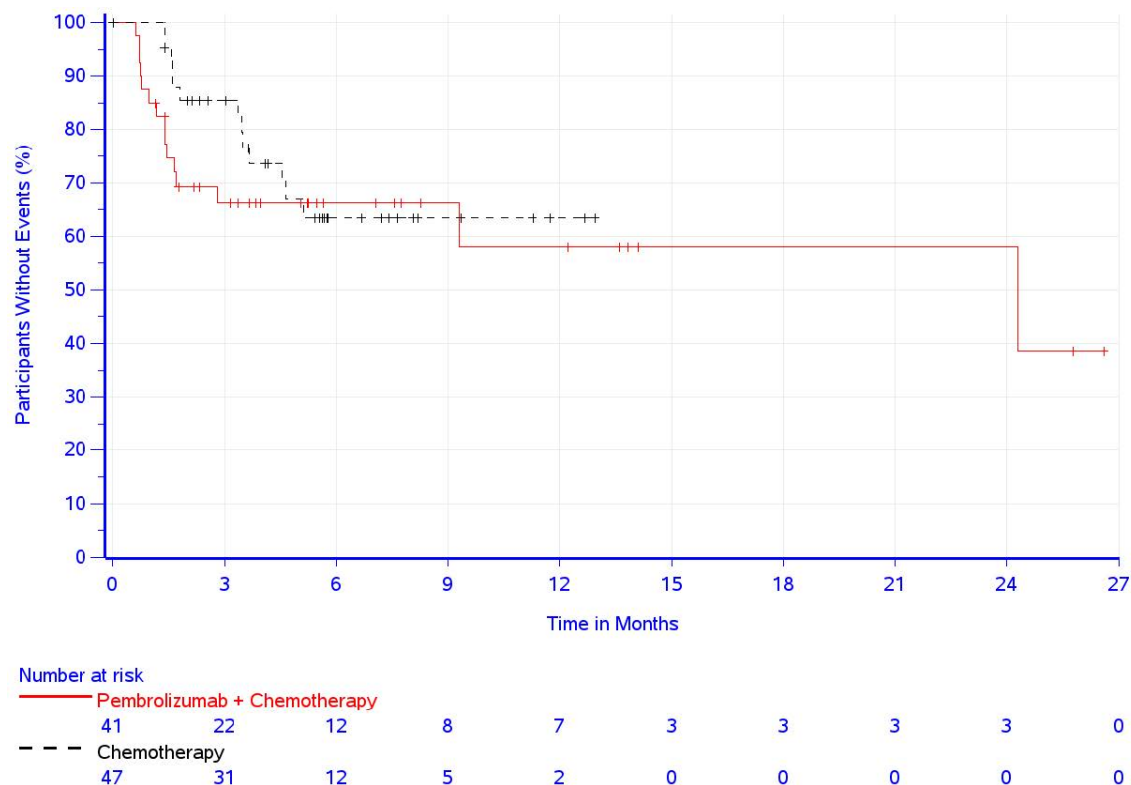
Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Trouble with Taste (10 points)

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Geschmackssinn (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Trouble with Coughing (10 points)

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Husten (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-OES18 Trouble Talking (10 points)

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sprechen (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

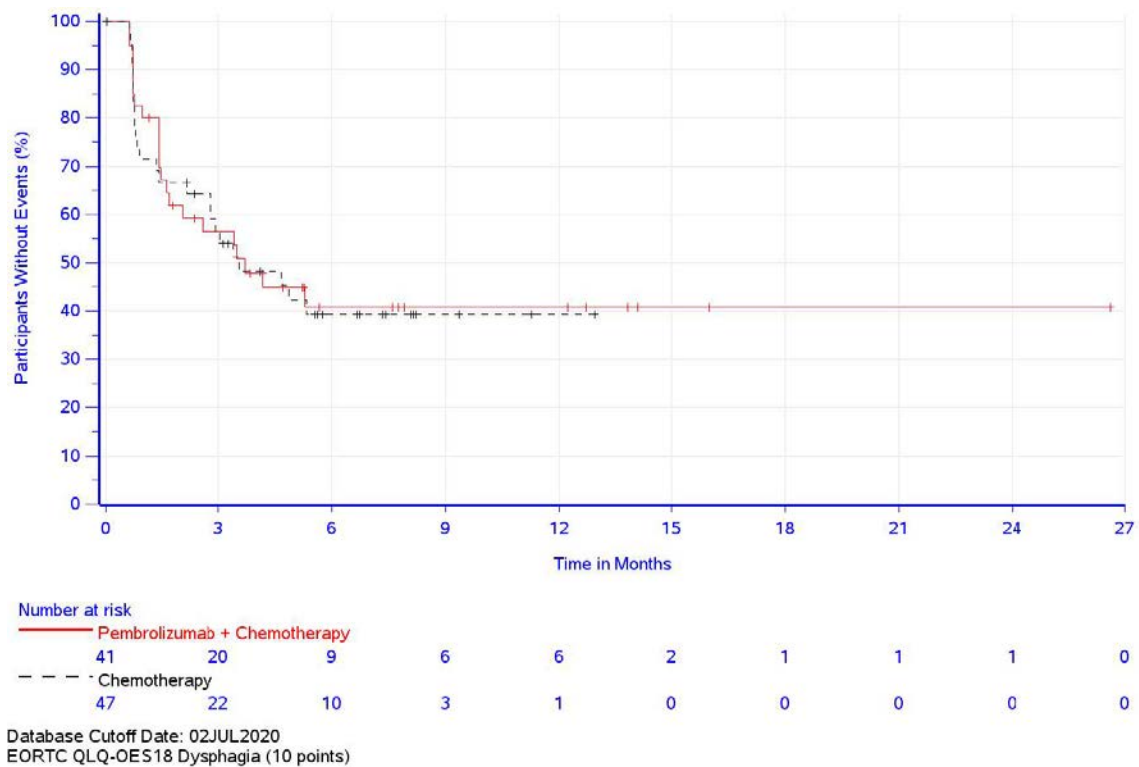
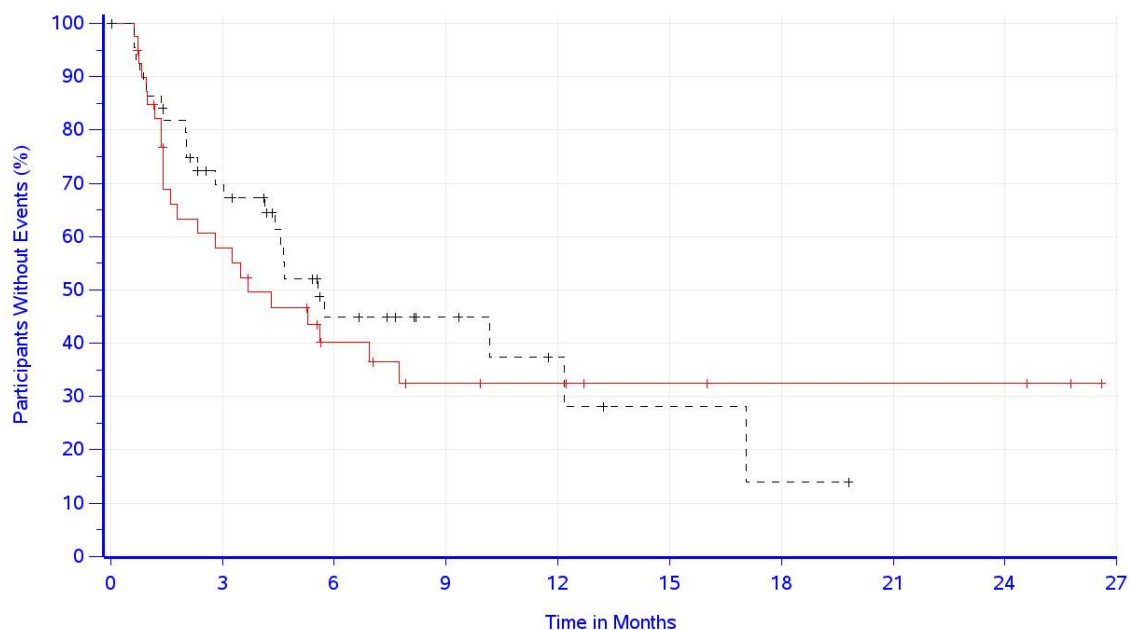


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

B.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität



Number at risk

—	Pembrolizumab + Chemotherapy									
	41	21	11	7	6	4	3	3	3	0
- - -	Chemotherapy									
	49	27	12	7	4	2	1	0	0	0

Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Global Health Status (10 points)

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

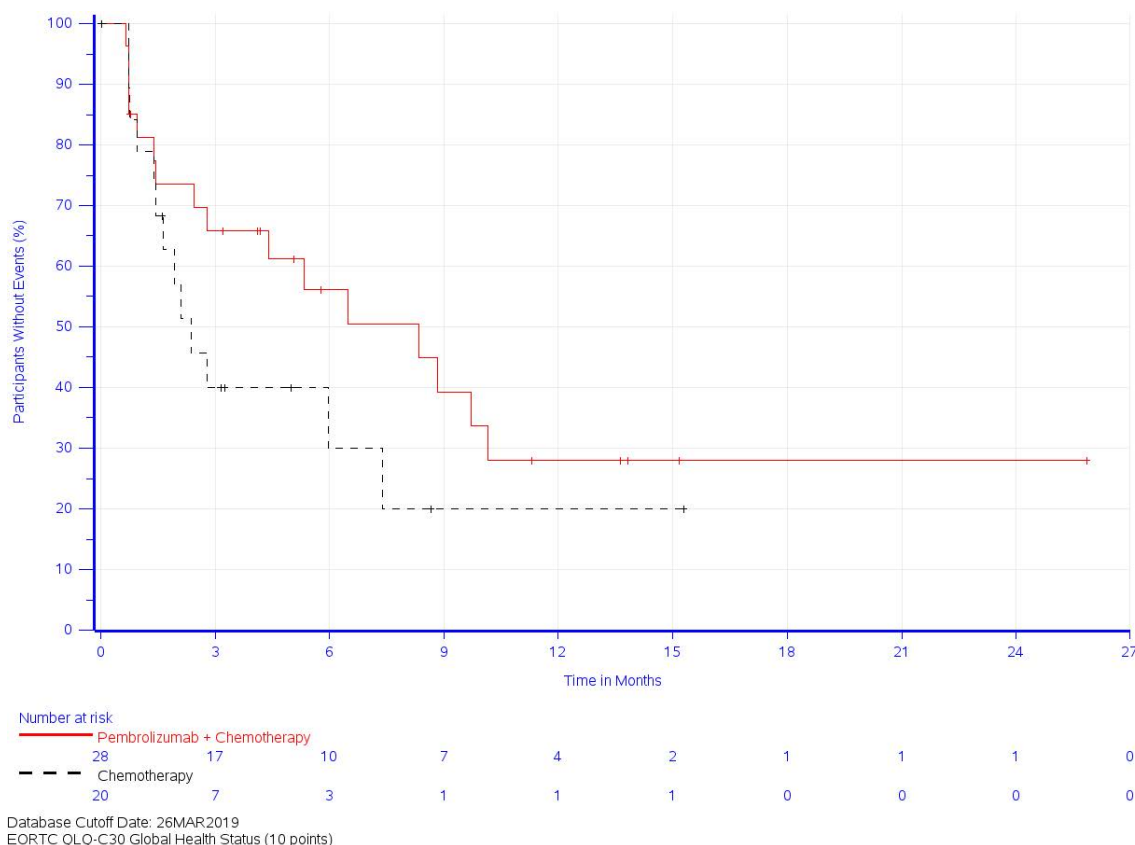
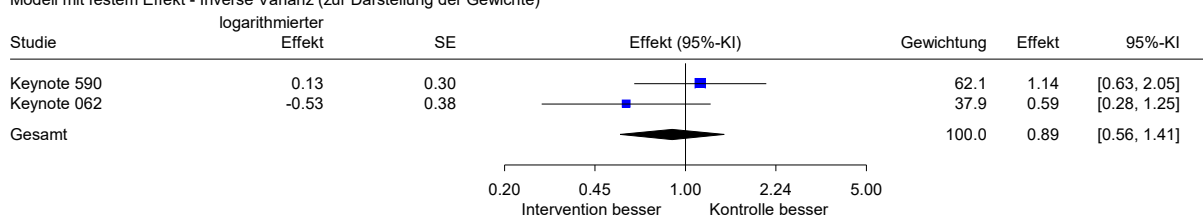


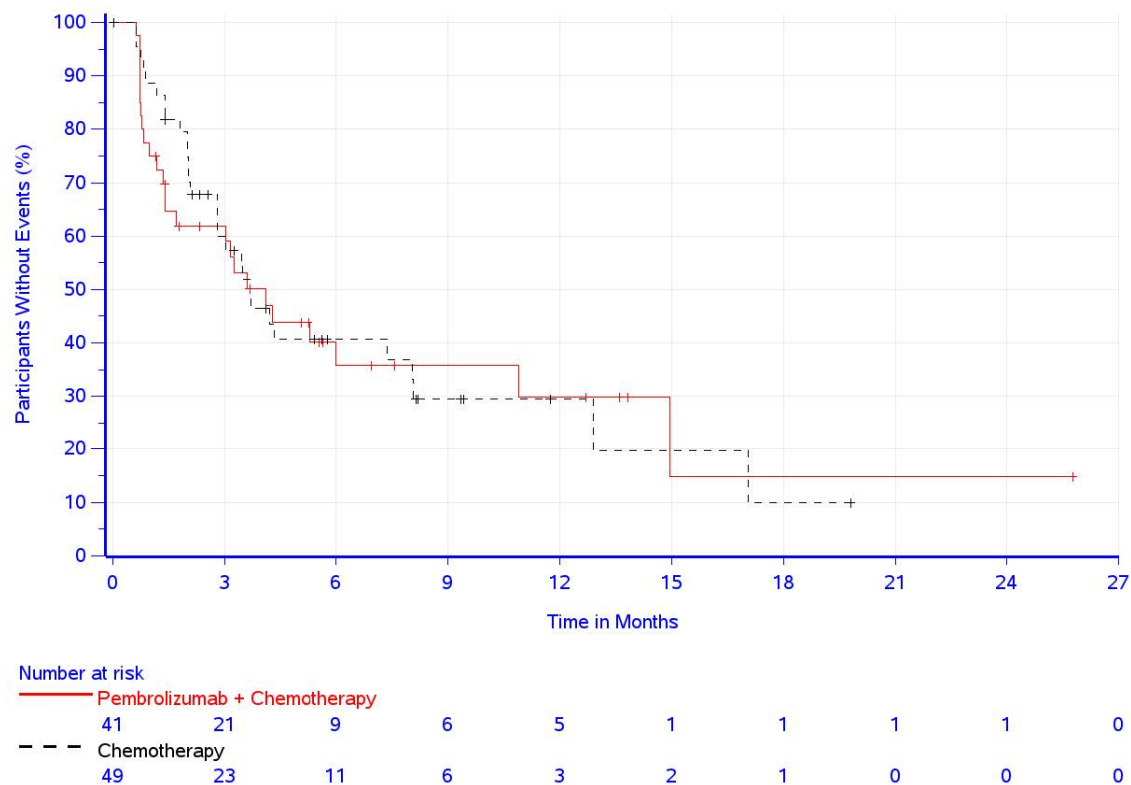
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitszustand
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=1.83$, $df=1$, $p=0.176$, $I^2=45.4\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-0.50, $p=0.616$

Abbildung 63: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning (10 points)

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

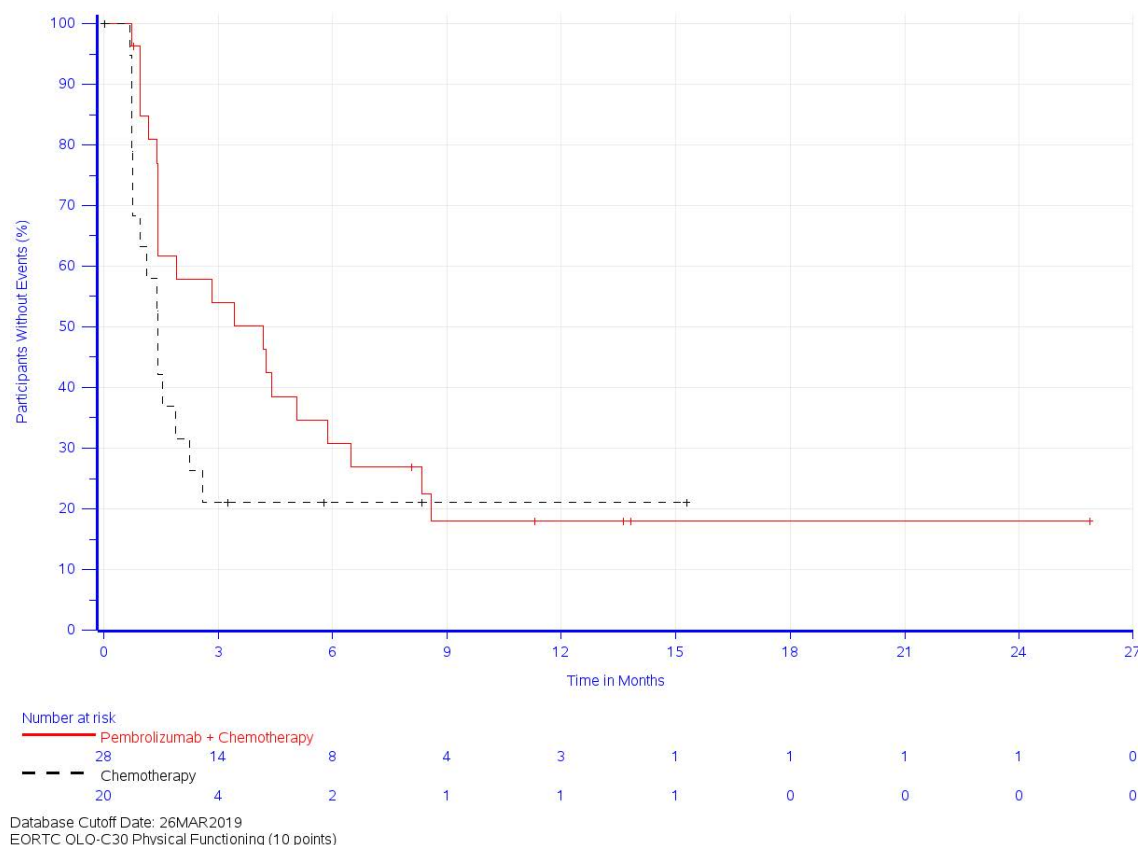
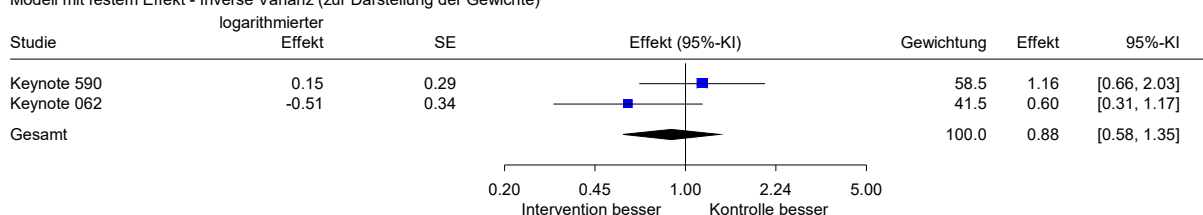


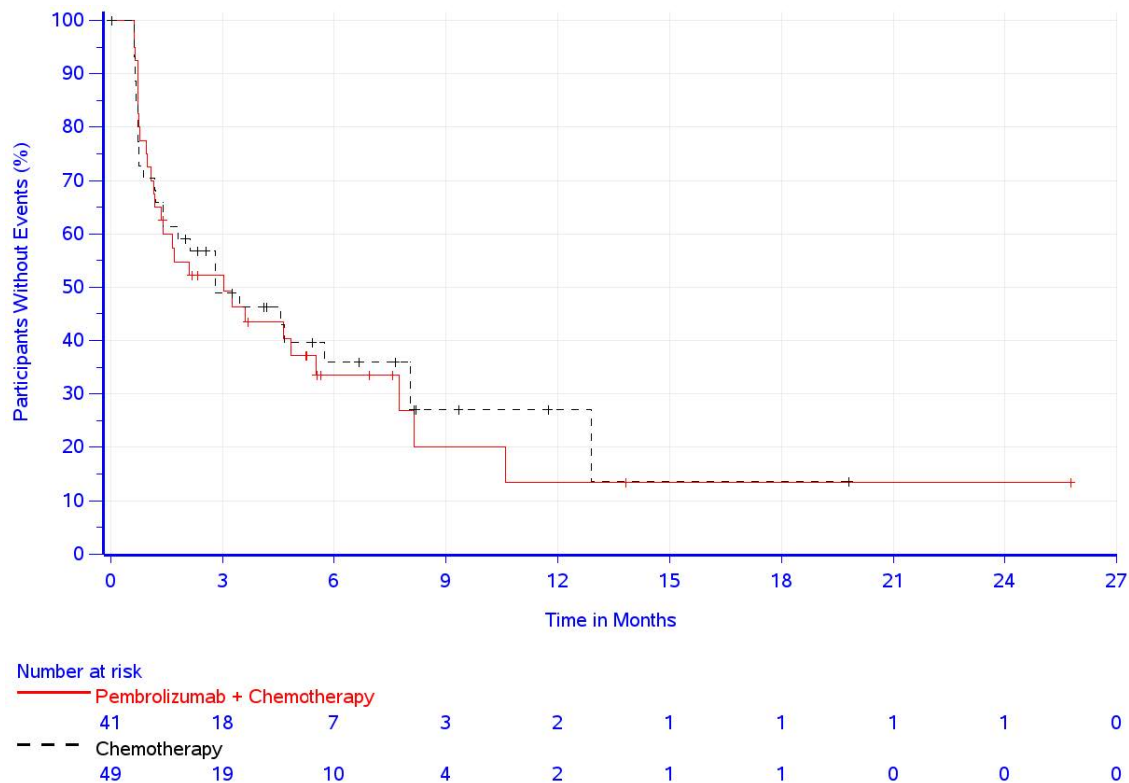
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=2.21$, $df=1$, $p=0.137$, $I^2=54.8\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-0.57, $p=0.566$

Abbildung 66: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt körperliche Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Role Functioning (10 points)

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

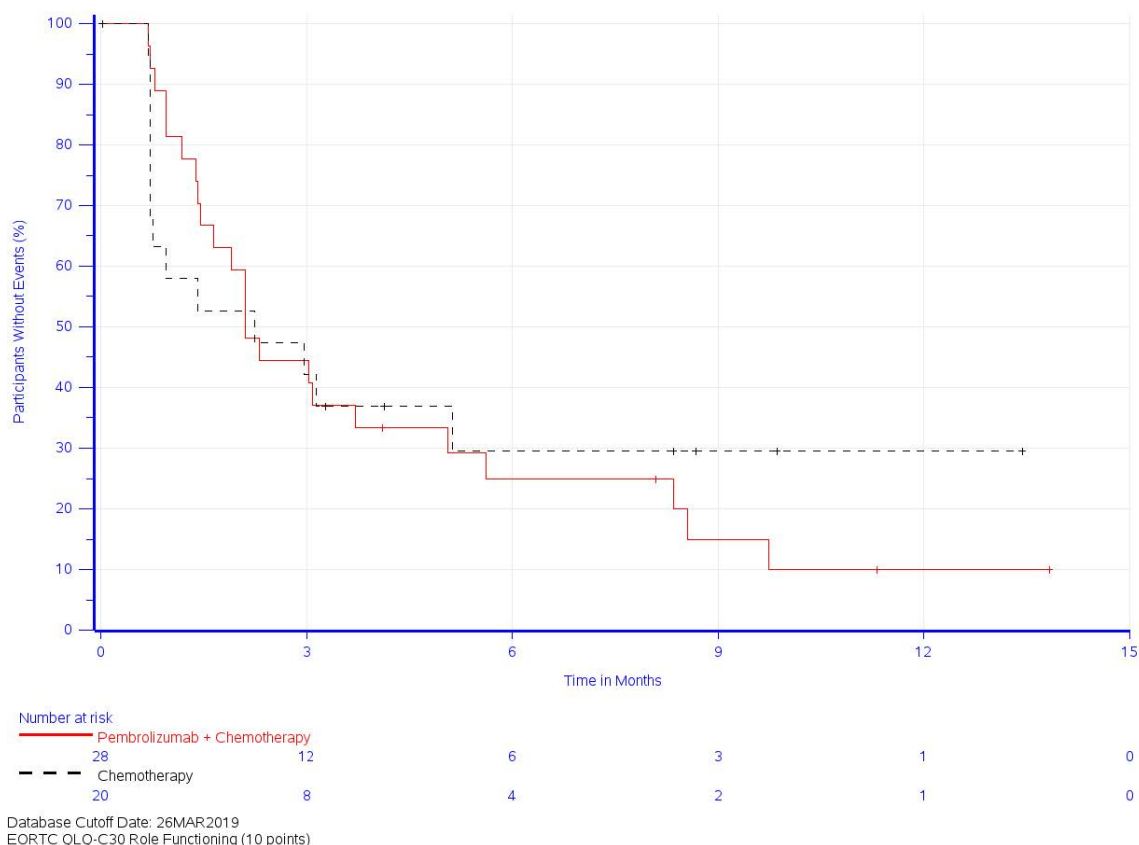
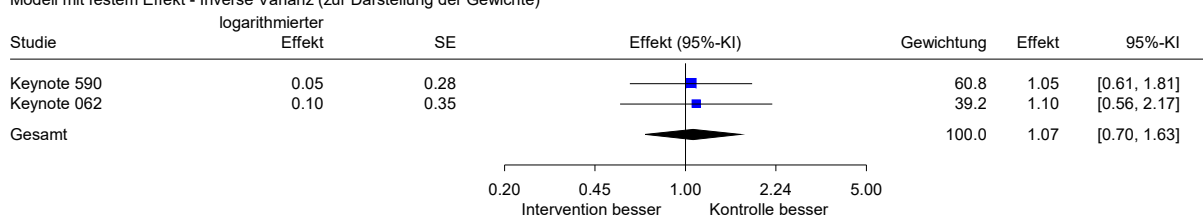


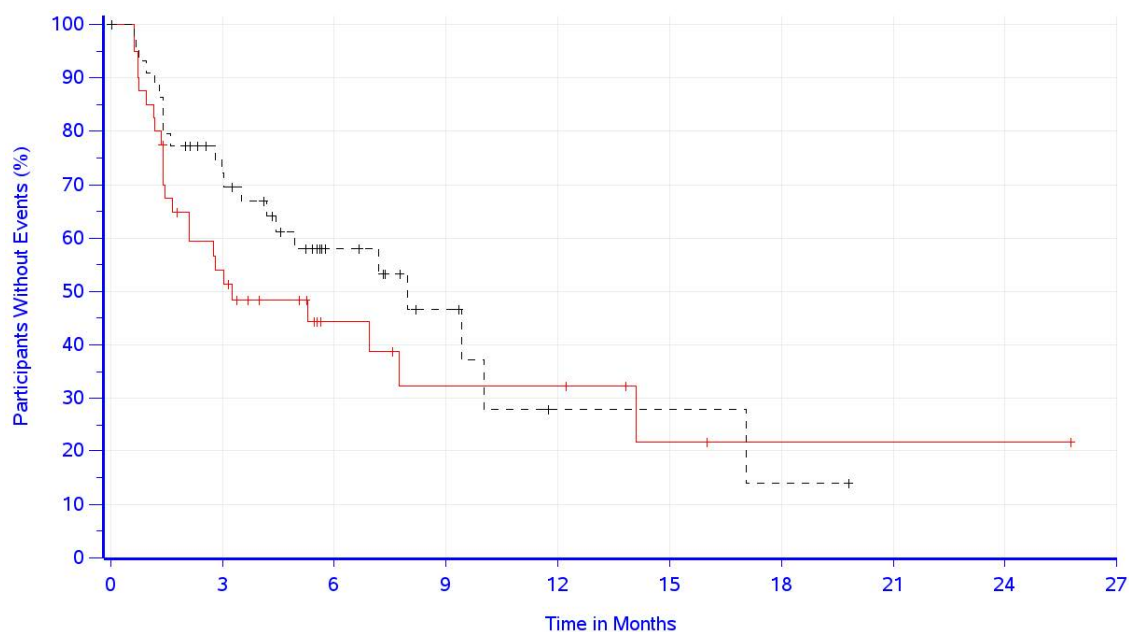
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.916$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=0.31, $p=0.757$

Abbildung 69: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Number at risk

— Pembrolizumab + Chemotherapy

41 20 8 5 5 2 1 1 1 0

- - - Chemotherapy

49 28 13 6 2 2 1 0 0 0

Database Cutoff Date: 02JUL2020

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning (10 points)

Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

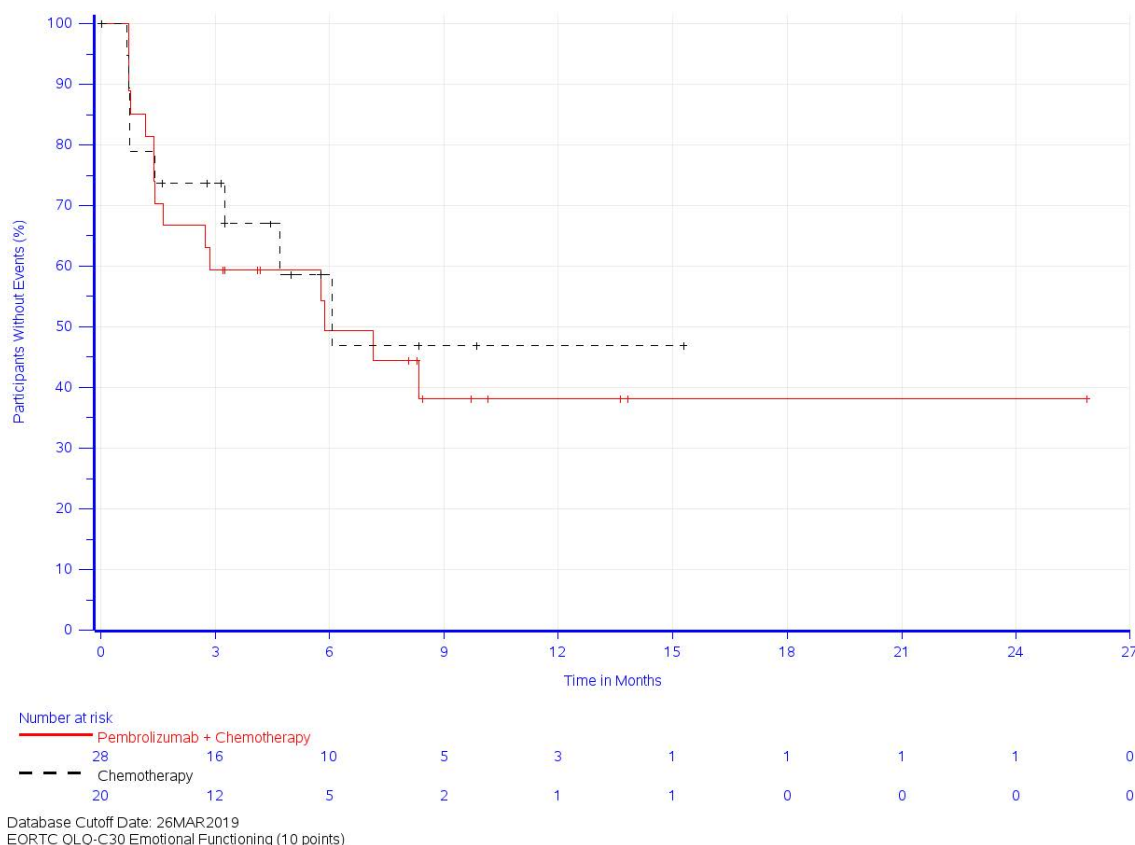
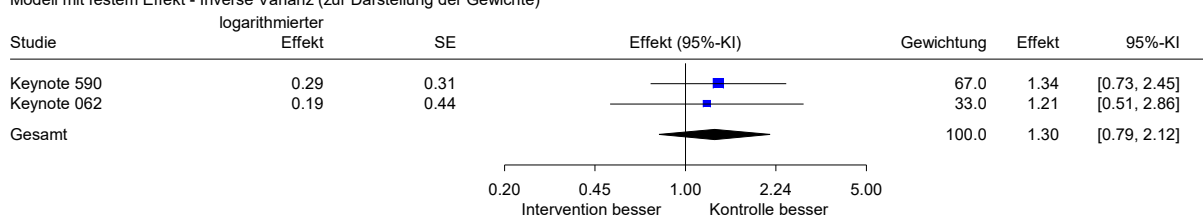


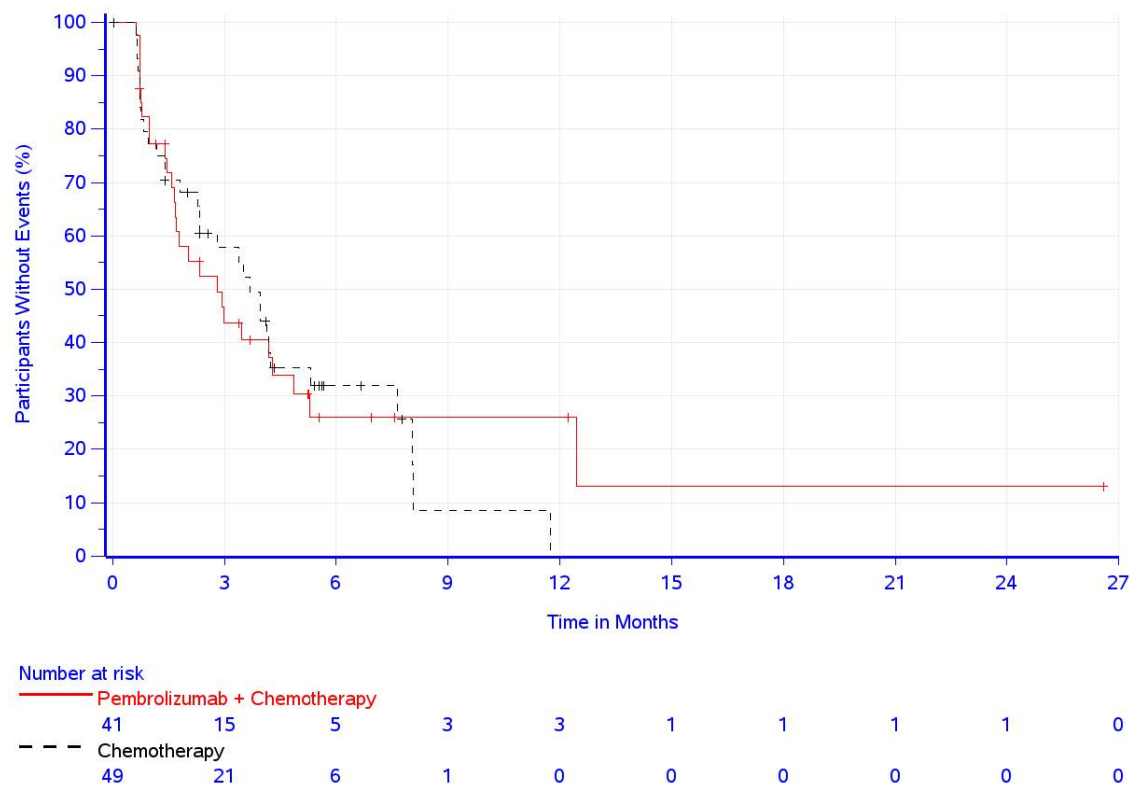
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.04$, $df=1$, $p=0.849$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=1.03, $p=0.304$

Abbildung 72: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning (10 points)

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

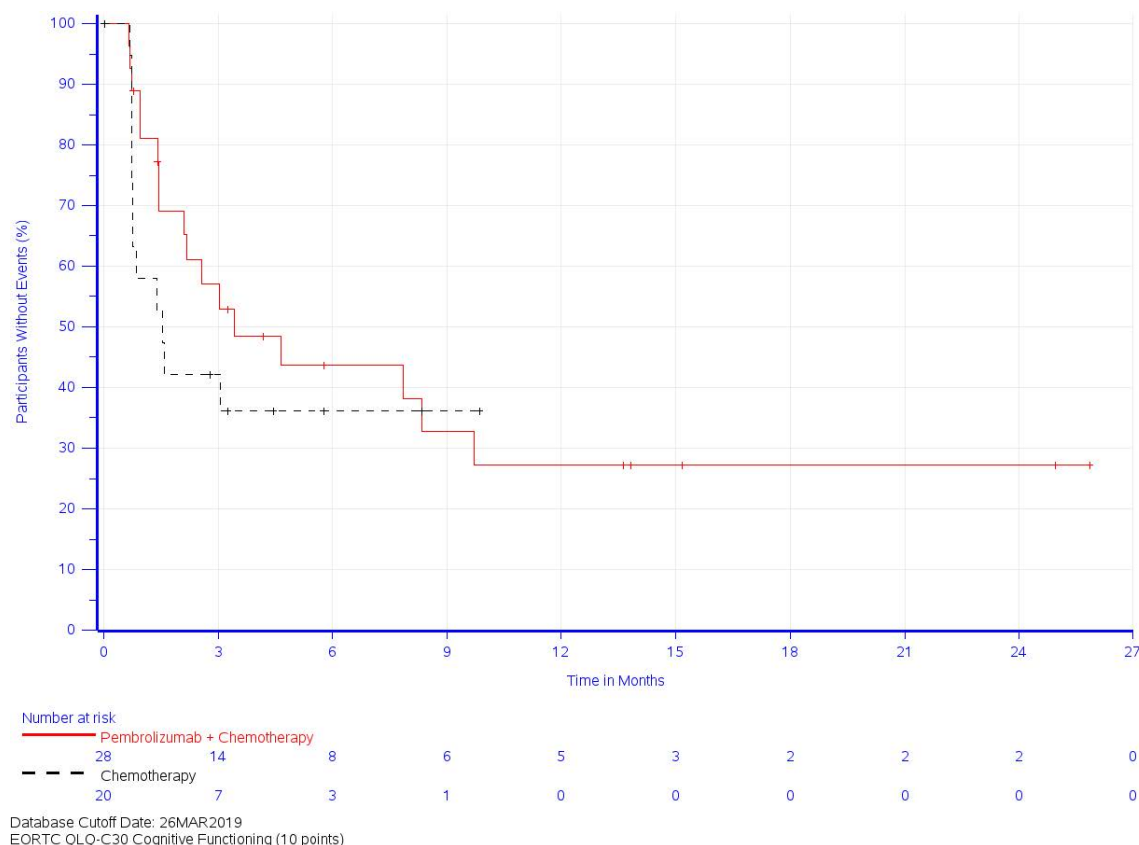
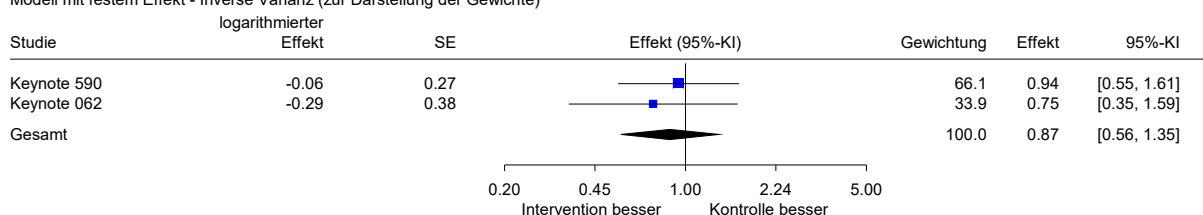


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

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

EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion

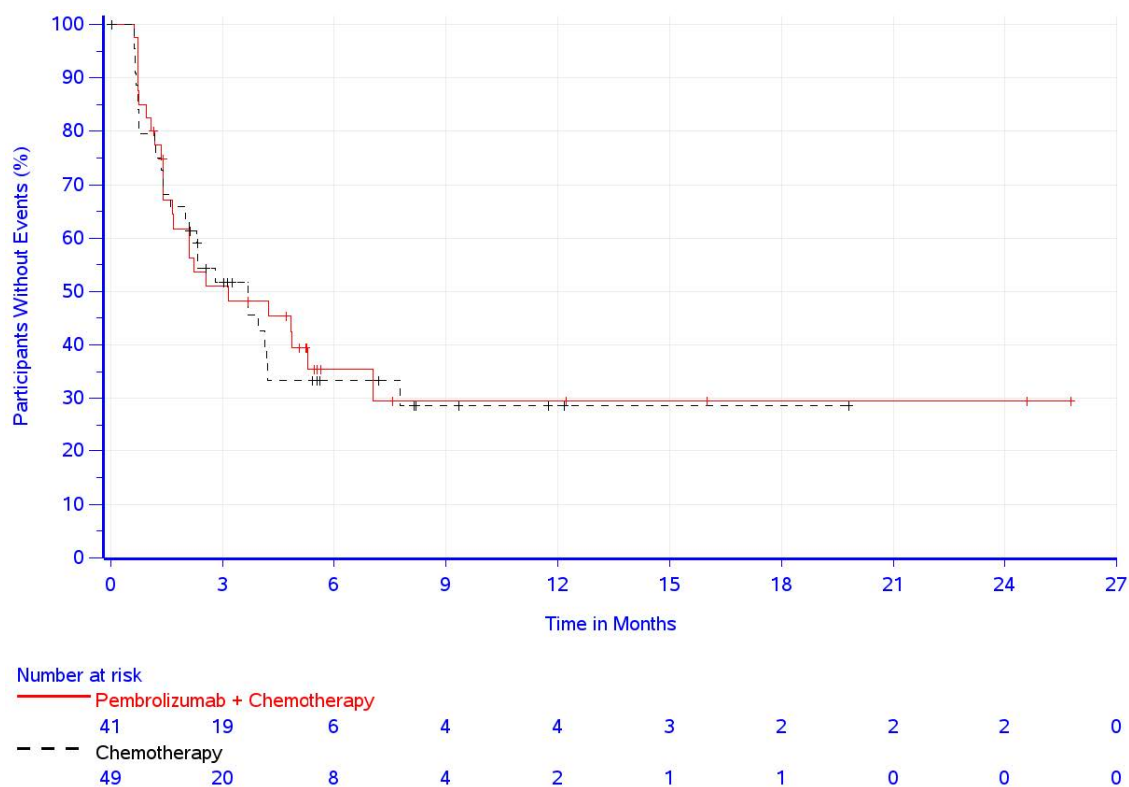
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.23$, $df=1$, $p=0.632$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z-Score=-0.62, $p=0.535$

Abbildung 75: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10



Database Cutoff Date: 02JUL2020
EORTC QLQ-C30 Social Functioning (10 points)

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

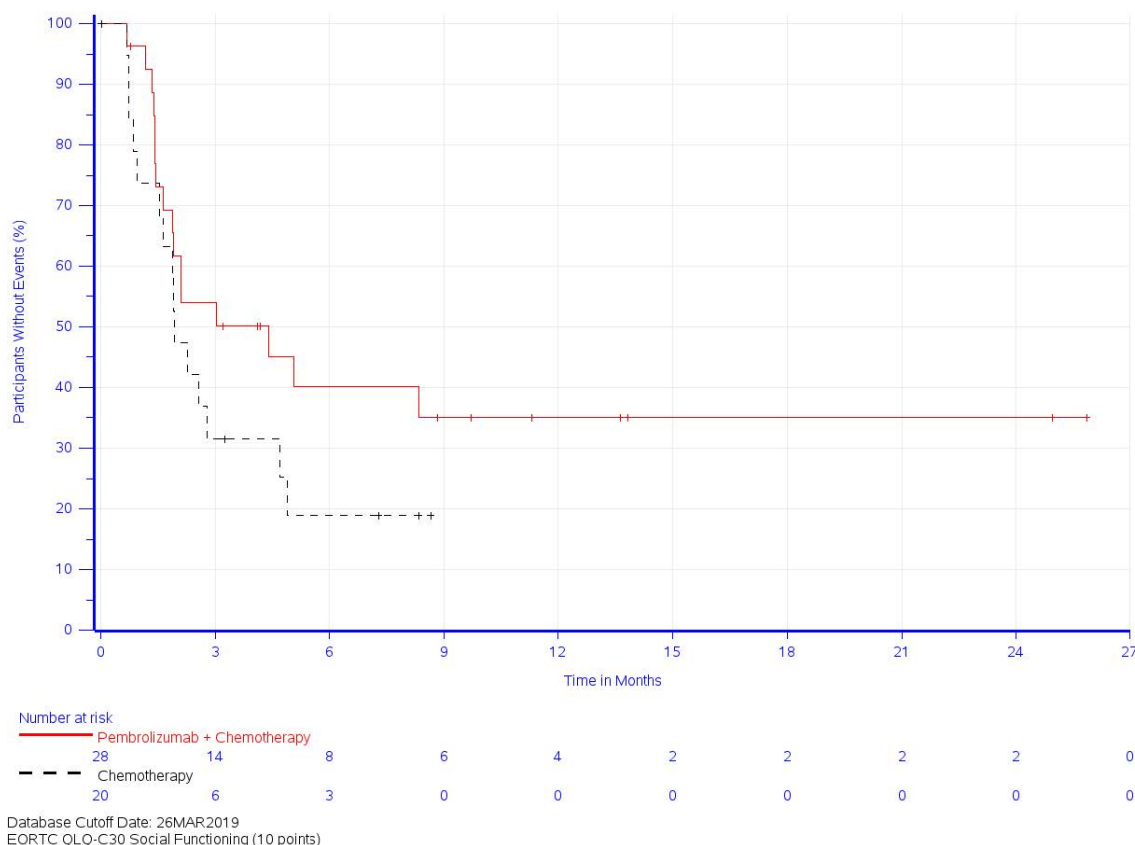
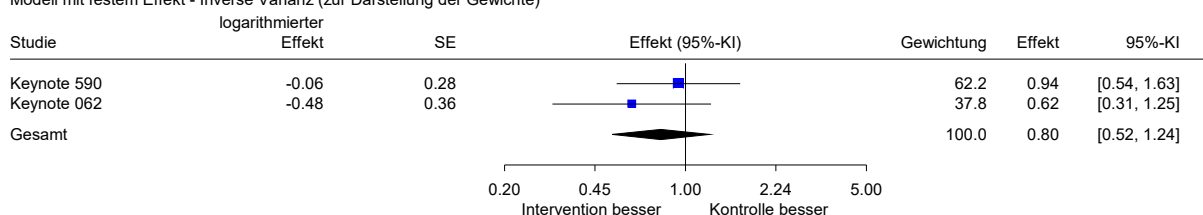


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

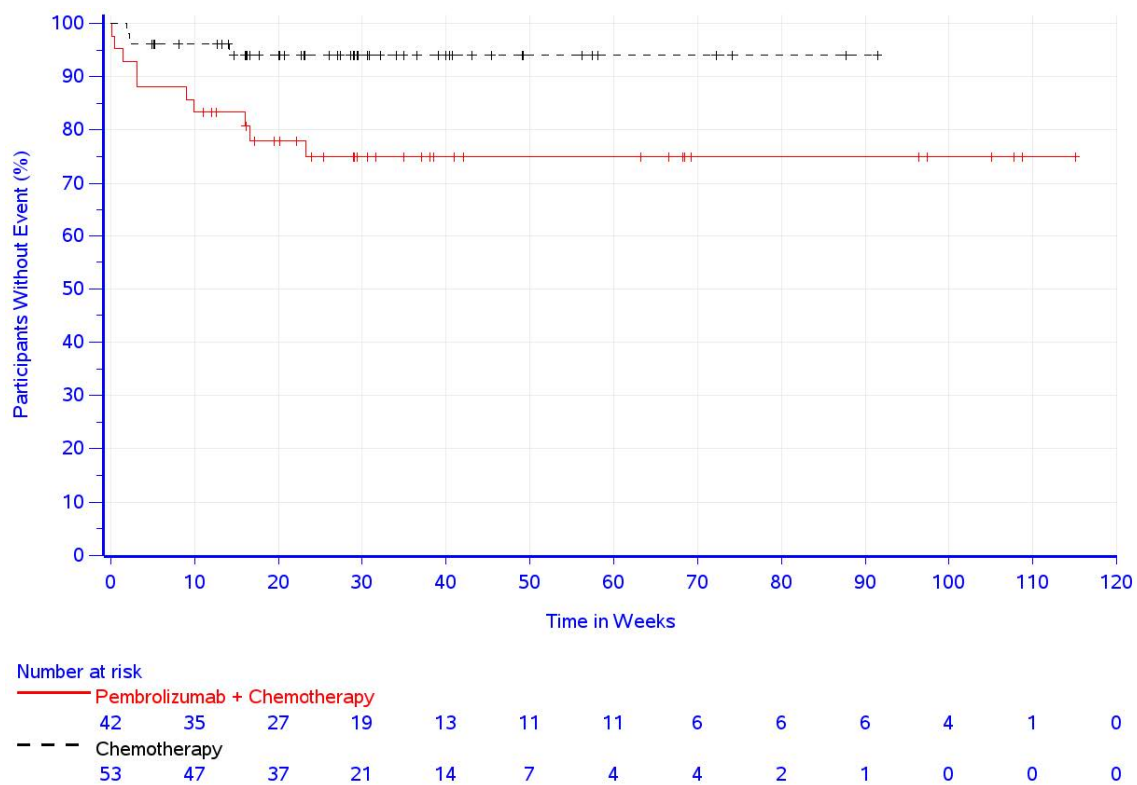
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.83$, $df=1$, $p=0.361$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-0.99, $p=0.322$

Abbildung 78: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

B.2.3 Abbruch wegen UEs



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

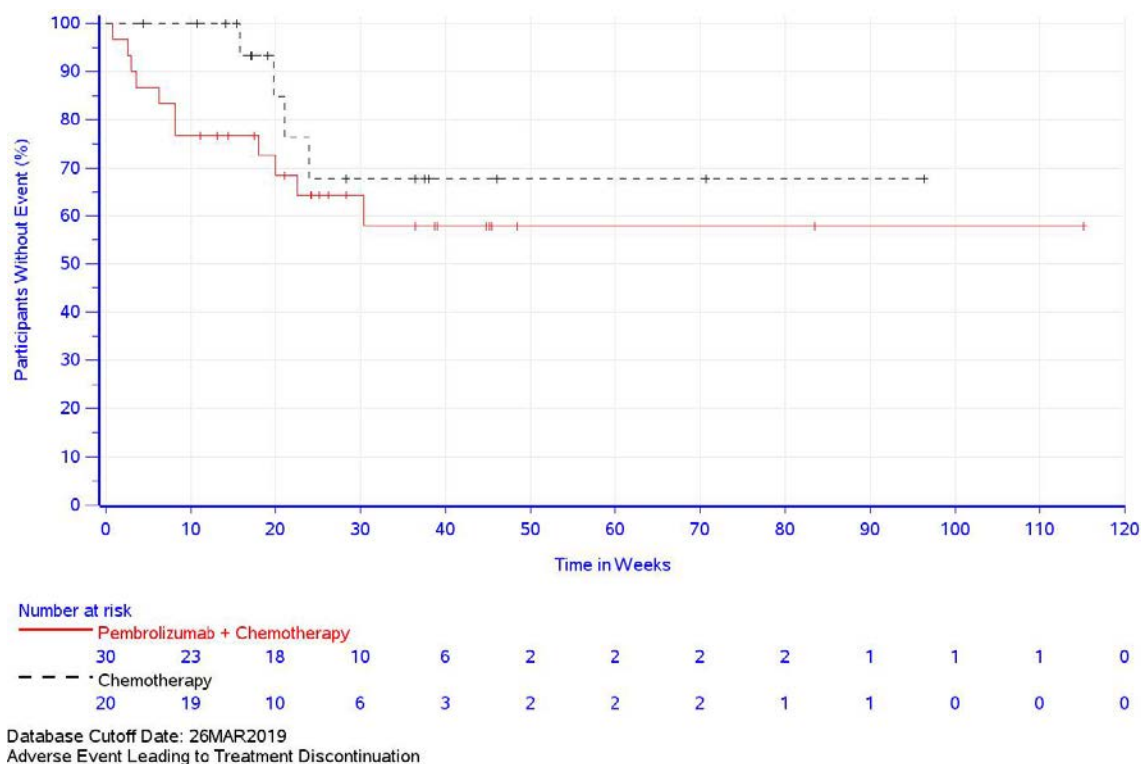
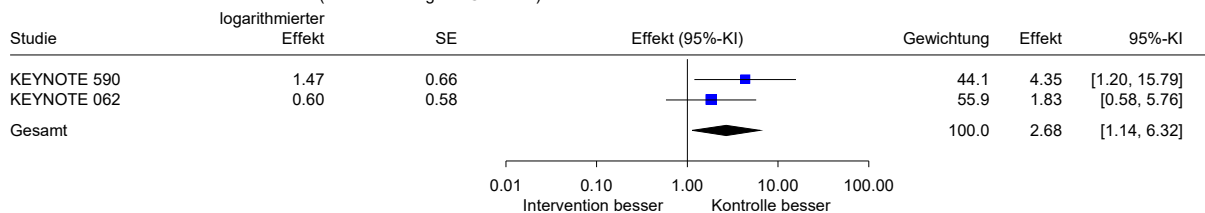


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie KEYNOTE 062, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Intervention) vs. Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin (Kontrolle)
Abbruch wegen UEs
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.97$, $df=1$, $p=0.325$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=2.26, $p=0.024$

Abbildung 81: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

B.2.4 Subgruppenanalysen

Geschlecht (weiblich vs. männlich)

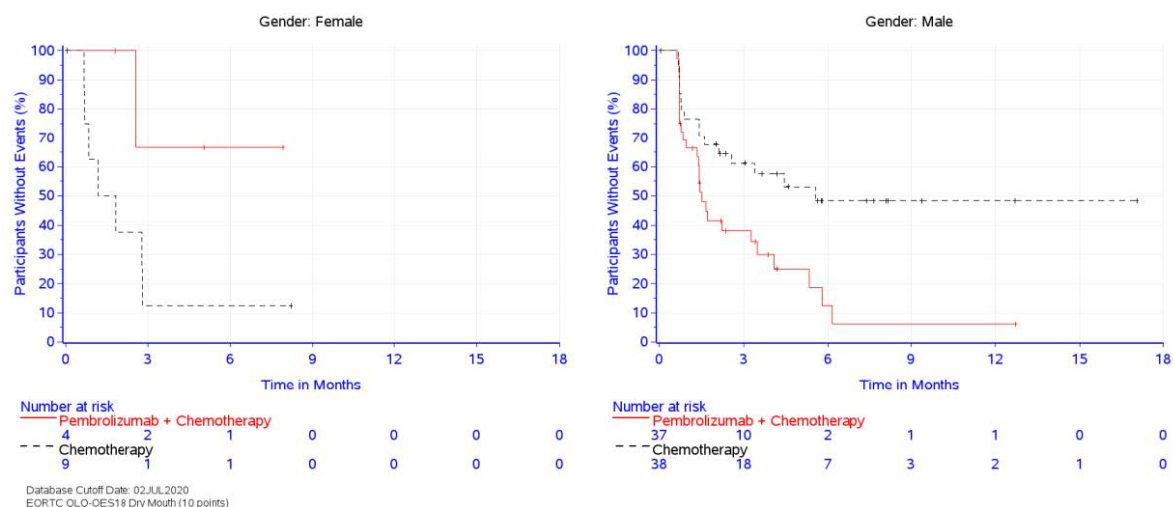


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundtrockenheit (Symptomskala des EORTC QLQ-OES18), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (weiblich vs. männlich), Studie KEYNOTE 590, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Anhang C Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS
(Fragestellung B1: Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder
des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10 , Studien KEYNOTE 590
und KEYNOTE 062)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin, Teilpopulation mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und CPS ≥ 10

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin		Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin vs. Placebo + Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
EQ-5D VAS ^a					
Verschlechterung um 7 Punkte					
KEYNOTE 590	41	4,8 [3,2; 9,3] 24 (58,5)	4	4,5 [2,8; 8,1] 27 (55,1)	0,83 [0,47; 1,48]; 0,529 ^b
KEYNOTE 062	29	2,3 [1,0; 8,3] 21 (72,4)	2	2,8 [0,8; 6,1] 14 (70,0)	1,02 [0,51; 2,00]; 0,966 ^c
Gesamt ^d					0,90 [0,58; 1,40]; 0,652
Verschlechterung um 10 Punkte					
KEYNOTE 590	41	7,8 [3,6; 13,8] 22 (53,7)	4	4,9 [3,0; 8,1] 27 (55,1)	0,78 [0,43; 1,41]; 0,410 ^b
KEYNOTE 062	29	2,4 [1,4; 8,3] 21 (72,4)	2	3,0 [1,9; n. b.] 11 (55,0)	1,38 [0,66; 2,87]; 0,387 ^c
Gesamt ^d					0,98 [0,62; 1,55]; 0,922
a. Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Abnahme des Scores um 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)					
b. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG (0 vs. 1) mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test					
c. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert mit dazugehörigem p-Wert aus zweiseitigem Wald-Test					
d. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)					
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					