

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

9. März 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie
(Ösophaguskarzinom)**

**veröffentlicht am 15. Februar 2022
Vorgangsnummer 2021-11-15-D-751
IQWiG Bericht Nr. 1292**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Chemotherapie ist ein weiteres Verfahren zur Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ intendiert behandelbaren oder metastasierten Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs. Die Zulassung ist beschränkt auf Patient*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) und ohne Nachweis einer Überexpression von HER2. Der G-BA hat mehrere Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Plattenepithelkarzinom	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil	erheblich	Hinweis	erheblich	Anhaltspunkt
Adenokarzinom, HER2 negativ	Nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Kombinationen	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
Adenokarzinom, HER2 positiv	Nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin + Fluoropyrimidin	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Kombination eines Platinderivates mit einem Fluoropyrimidin entsprach dem bisherigen Standard und ist als Zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Plattenepithel- als auch für Adenokarzinome geeignet.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Chemotherapie + Pembrolizumab vs Pembrolizumab ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE-590.
- In der Gesamtstudie führte Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Steigerung der Überlebensrate nach 2 Jahren. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist vor allem durch Patient*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS 10) und Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom zurückzuführen. Auch bei Patient*innen mit Adenokarzinom führte die Kombination mit Pembrolizumab zur Verdopplung der Ansprechrate, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und – nach längerer Nachbeobachtungszeit – auch der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Nebenwirkungen entsprechen der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Daten zu Pembrolizumab etablieren die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit metastasiertem Ösophaguskarzinom.

2. Einleitung

Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen [1, 2, 3].

Ca. 30-40% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können zudem einen Organerhalt ermöglichen. Nach präoperativer Chemoradiotherapie und kompletter Resektion besteht bei Patienten mit histologischem Tumorrest (nicht-PCR) eines Plattenepithelkarzinoms oder Adenokarzinoms (einschl. AEG 1) eine Indikation zum Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie (unabhängig vom PD-L1 Status).

3. Stand des Wissens

Im metastasierten Stadium besteht kein kurativer Therapieanspruch. Eine systemische Therapie kann das Überleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV verlängern [4]. Die palliative Chemotherapie wird in nationalen und internationalen Leitlinien als Standard empfohlen [2, 3].

Für die Planung der Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Patienten und die vorliegenden Komorbiditäten, die Patientenpräferenz sowie die Toxizität der geplanten Therapie zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors führt in der metastasierten Situation zu keiner Verbesserung der Prognose.

Bisheriger Standard der systemischen Therapie waren Kombinationen aus Platin- und Fluoropyrimidin-Derivaten. In Ergänzung dieses Standards hat in den letzten Jahren eine Differenzierung der Therapie basierend auf der Histologie, der Expression von PD-L1 und der Expression von HER2 stattgefunden.

Daten aus der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Sun, 2021 [5]	alle	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	749			9,8 vs 12,4 0,73 p < 0,0001
Sun, 2021 [5], Dos- sier	PD-L1 CPS ≥ 10 , alle	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	383	26,9 vs 51,1 p < 0,001	5,5 vs 7,5 0,51 p < 0,001	9,4 vs 13,5 0,62 p < 0,001
Sun, 2021 [5], Dos- sier	PD-L1 CPS ≥ 10 , Plattenepithel- karzinom,	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	286	28,0 vs 51,0 p < 0,001	5,4 vs 7,3 0,53 p < 0,001	8,8 vs 13,9 0,57 p < 0,001
Sun, 2021	PD-L1 CPS ≥ 10 , Adenokarzinom	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	97	24,1 vs 51,2	6,0 vs 8,0 0,49	10,7 vs 12,1 0,83

[5], Dossier					p = 0,009	p = 0,006	n. s.
Metges, 2022 [6]	Adenokarzinom, alle	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	201		5,7 vs 6,3 0,61 (0,45-0,84)	9,9 vs 11,6 0,73 (0,55– 0,99)
KEY-NOTE-062, Dossier	PD-L1 CPS \geq 10, gastroösophagealer Übergang	Cisplatin +5-FU	Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab	50	45,0 vs 60,0	6,3 vs 5,6 0,84 n. s.	10,4 vs 11,8 0,95 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ gBRCA mut – Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n. e. - nicht erreicht;

In dieser Indikation wurde Pembrolizumab im Mai 2021 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den früheren Zulassungsbestimmungen und den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2, 3]. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie entspricht der ZVT.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-590, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Cisplatin + 5-FU versus Cisplatin + 5-FU + Pembrolizumab. Der größere Teil der rekrutierten Patient*innen hatte ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

Datenschnitte erfolgten am 2. Juli 2020 und am 9. Juli 2021.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom. Er war ko-primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Pembrolizumab in der Gesamtpopulation (HR 0,73; Median 2,6 Monate). Die präspezifizierte Subgruppenanalyse ergab, dass die deutliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit vor allem durch die zahlenmäßig dominierende Gruppe der Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom getragen war (HR 0,62; Median 4,1 Monate), während der Unterschied bei Patient*innen mit Adenokarzinom bei einem Median von 1,4 Monaten statistisch nicht klar signifikant war. In einer explorativen Analyse auf dem Boden einer längeren Nachbeobachtungszeit war jedoch auch für Adenokarzinome das Überleben signifikant verlängert [6].

Von klinisch entscheidender Bedeutung ist nicht nur die Verlängerung des Medians der Überlebenszeit,

sondern auch die Erhöhung der Überlebensrate. Nach 24 Monate lag die Überlebensrate im Pembrolizumab-Arm etwa doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe.

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom. Er war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Pembrolizumab in der Gesamtpopulation (HR 0,73; Median 2,6 Monate). Die präspezifizierte Subgruppenanalyse ergab, dass die deutliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit vor allem durch die zahlenmäßig dominierende Gruppe der Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom getriggert war (HR 0,62; Median 4,1 Monate), während der Unterschied bei Patient*innen mit Adenokarzinom bei einem Median von 1,4 Monaten statistisch nicht signifikant war.

Von entscheidender Bedeutung ist nicht nur die Verlängerung des Medians der Überlebenszeit, sondern auch die Erhöhung der Überlebensrate. Nach 24 Monate lag die Überlebensrate im Pembrolizumab-Arm etwa doppelt so hoch wie in der Kontrolle.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war zweiter, koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich eine fast identische, signifikante Verlängerung in der Gesamtpopulation und in den Subgruppen mit einer HR zwischen 0,49 – 0,53.

Die Remissionsraten wurden durch die Kombination mit Pembrolizumab in allen Subgruppen etwa verdoppelt und liegen jetzt über 50%.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es zeigten sich in der Auswertung des pU keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der tabellarischen Darstellung ist die Zeit bis zum Auftreten von Dyspnoe und von Schmerzen im Pembrolizumab-Arm signifikant verlängert.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 war im Pembrolizumab-Arm mit **72** vs **68**% im Chemotherapie-Arm nicht signifikant unterschiedlich. Das Muster der immunvermittelten Nebenwirkungen entspricht dem bekannten Spektrum von Pembrolizumab.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt. Parameter wie die Verdoppelung der Ansprechrate und die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit werden von der IQWiG-Methode weiterhin nicht erfasst.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit

Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7, 8].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab Ösophaguskarzinom, PD-L1 CPS ≥ 10

4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Nachweis der Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren hat einen wichtigen Teil dieser Lücke gefüllt, bisher in der sog. Zweitlinientherapie nach zytostatischer Vortherapie [9, 10].

KEYNOTE-590

Die jetzt vorgelegte Studie KEYNOTE-590 zeigt einen deutlichen, klinisch wertvollen Vorteil in der Erstlinientherapie durch die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie. In der Gesamtstudie führte Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate, der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie der Überlebensrate nach 2 Jahren. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist vor allem durch Patient*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS 10) und Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom zurückzuführen.

Die Daten der Gesamtstudie und der Subgruppen bestätigen im oberen Ösophagus das bereits bekannte Muster der besonders hohen Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Kombination eines Platinderivates mit einem Fluoropyrimidin entspricht dem bisherigen Standard, sowohl beim Plattenepithel- als auch beim Adenokarzinom.

Endpunkte

Die Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in der Gesamtüberlebenszeit sind beeindruckend. Es ist nicht nachvollziehbar, dass die Methodik des IQWiG patientenrelevante Endpunkte wie Ansprechraten und progressionsfreies Überleben immer noch nicht erfasst.

Expression von PD-L1

Die Bestimmung der PD-L1-Expression ist ein geeigneter Parameter zur Vorhersage des Ansprechens auf die Immuntherapie. Dennoch entspricht ein solch statischer Grenzwert nur teilweise dem biologischen Kontinuum. So ist es nicht verwunderlich, dass in einer Studie zum Einsatz von Nivolumab bei Ösophaguskarzinom nicht ein CPS ≥ 10 sondern ≥ 5 als Grenzwert identifiziert wurde [11].

Die Daten zu Pembrolizumab etablieren die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit metastasiertem Ösophaguskarzinom.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.

2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Dezember 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@_@guideline/html/index.html
4. Sun JM, Shen L, Shah MA et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 398:759-771, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
5. Möhler M, Maderer A, Thuss-Patience PC et al.: Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). Ann Oncol 31:228-235, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2019.10.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.018)
6. Metges JP, Kato K, Sun JM et al.: First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced esophageal cancer: Longer-term efficacy, safety, and quality-of-life results from the phase 3 KEYNOTE-590 study. 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2022. <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.22.200824/full/>
7. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
8. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
9. Kato K, Cho B, Takahashi M, Okada M, Lin C, Chin K, u.a. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. Lancet Oncol. November 2019;20:1506-17.
10. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al., KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol. 2020 Dec 10;38(35):4138-4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026938.
11. Janjigian YY, Shitara K, Möhler M et al.: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (Check-Mate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 398:27-40, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), PD Dr. Gunther Klautke, Klinik für Radioonkologie, Klinikum Chemnitz), Prof. Dr. F. Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz), Prof. Dr. Rainer Porschen (Kreiskrankenhaus Osterholz, Osterholz-Scharmbeck) und PD Dr. Peter Thuss-Patience (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Berlin), erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten