

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Pembrolizumab

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung.....	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	37
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	74
5.3	Stellungnahme von Prof. Reinhard Büttner - Uniklinik Köln.....	78

5.4	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	87
5.5	Stellungnahme der Medac GmbH.....	97
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	103
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) e.V.....	109
D.	Anlagen.....	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	129
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	150

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab u. a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Pembrolizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 6. Januar 2022 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung

und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Sämtliche Zulassungen der vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie“ hat Pembrolizumab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) am 25. April 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Januar 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pembrolizumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 22. Juni 2022 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Pembrolizumab in den Anwendungsgebieten zur Behandlung des „Melanoms bei Patienten ab 12 Jahren“, d.h. spätestens am 20. Juli 2022.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Juli 2022 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem

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

Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

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

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab folgende Wirkstoffe zugelassen: Cisplatin, Dostarlimab, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib: Beschluss vom 7. Juli 2022
 - Dostarlimab: Beschluss vom 2. Dezember 2021

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

Es werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

In Leitlinien werden für die vorliegende Behandlungssituation unter anderem eine systemische Chemotherapie empfohlen, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus die Wirkstoffe Cisplatin und Doxorubicin in Betracht. Zudem wird in Leitlinien eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen.

Des Weiteren stellt laut Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Monotherapie mit Paclitaxel eine relevante Behandlungsoption im Anwendungsgebiet dar.

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln.

Ferner kann für die vorliegende Behandlungssituation laut Leitlinien eine endokrine Therapie als Behandlungsoption in Betracht kommen.

Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums stellt aus Sicht des G-BA des Weiteren auch Best-Supportive-Care eine Therapieoption dar.

Laut den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sollten bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Platin-haltiger Chemotherapie die Immuncheckpoint-Inhibitoren Dostarlimab als Monotherapie (bei Patientinnen mit MSI-H/dMMR-Status) oder Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status) angeboten werden.

Bislang sind neben dem Wirkstoff Dostarlimab keine weiteren Arzneimitteltherapien spezifisch zur Behandlung eines Endometriumkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR zugelassen.

Dostarlimab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist, wurde am 21. April 2021 zugelassen. Mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 stellte der G-BA vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine geeigneten Studiendaten vorlagen, in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Dostarlimab wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Lenvatinib ist seit dem 26. November 2021 zur Behandlung des Endometriumkarzinoms während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie, d.h. unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status, zugelassen.

Mit Beschluss vom 7. Juli 2022 stellte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Doxorubicin oder Paclitaxel im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest.

Bei der Wirkstoffkombination Pembrolizumab + Lenvatinib handelt es sich um eine noch recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Lenvatinib wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt wird vom G-BA für den vorliegenden Beschluss eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden eine endokrine Therapie mit den Wirkstoffen Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie eine systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann, mit Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Paclitaxel (Monotherapie) sowie Carboplatin in Kombination Paclitaxel und eine Best-Supportive-Care alleine als geeignete Komparatoren erachtet.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe soll der Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere aus den oben genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Die Wahl der verwendeten Komparatoren ist im Dossier für die Nutzenbewertung zu begründen. In Anbetracht der Anzahl der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, erscheint ein Single-Komparator-Vergleich nicht zielführend. Sollte dennoch nur ein Single-Komparator-Vergleich durchgeführt werden, wäre dieses Vorgehen gesondert zu begründen.

Mit Blick auf die während des laufenden Bewertungsverfahrens zu Pembrolizumab aktualisierte S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom (September 2022) kann sich im Zuge einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse der Stellenwert der Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere der Immuncheckpoint-Inhibitoren, ändern. Vor diesem Hintergrund sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Sachverständigen bezüglich eines Wandels der Therapieempfehlungen im vorliegenden Anwendungsgebiet durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, kann in absehbarer Zeit eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich sein.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die Studie KEYNOTE 158, in der vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren eingeschlossen wurden.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer zudem eine gepoolte Analyse der Ergebnisse der einarmigen Studien KEYNOTE 158 und NCT02899793 im nicht-adjustierten indirekten Vergleich zu den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 775 ein.

Die gepoolte Analyse der einarmigen Studien im nicht-adjustierten indirekten Vergleich zu den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 775 wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da dieser Vergleich aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet ist und keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs darstellt.

KEYNOTE 158

Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine seit Februar 2016 laufende, multizentrische, offene, einarmige Phase II Studie.

Die Patientinnen und Patienten werden in der Studie mit Pembrolizumab entsprechend der Fachinformation behandelt. Für die Nutzenbewertung bildet der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation von Patientinnen mit Endometriumkarzinom und MSI-H und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie aus den Kohorten D (Endometriumkarzinom) und K (jeder fortgeschrittene Tumor (außer Kolorektalkarzinom) mit MSI-H) (N = 94).

Neben dem primären Endpunkt Objektive Ansprechrate werden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie wird in 55 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Vergleichsdaten

Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Pembrolizumab verglichen werden könnten.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 (Kohorte D (Endometriumkarzinom) und K (dMMR / MSI-H)) und KEYNOTE 775 vor.

Studie KEYNOTE 775

Bei der Studie KEYNOTE 775 handelt es sich um eine seit Juni 2018 laufende, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den indirekten Vergleich die Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR im Doxorubicin- bzw. Paclitaxel-Arm (N = 65) heran.

Neben den primären Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben werden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie wird in 167 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Bewertung:

Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Objektive Ansprechraten vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 stellt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend dar.

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um naive Vergleiche ohne Brückenkompator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Es liegen zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Fazit:

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Keytruda ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, die eine endokrine Therapie, eine Chemotherapie und eine Best-Supportive-Care umfassen kann.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 zur Behandlung mit Pembrolizumab vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 vor.

Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Zudem liegen keine Effekte vor, für die sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung zustande kommen.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie nicht belegt ist.

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

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

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Dostarlimab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 2. Dezember 2021).

Die genannte Spanne beinhaltet sowohl die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl als auch die vom Stellungnehmer angegebene Anzahl von Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Es ist zu berücksichtigen, dass diese Spanne mit Unsicherheit behaftet ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	kontinuierlich, 1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²				

² Die Wirkstoffe Paclitaxel sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel stellen ebenfalls geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Medroxyprogesteronacetat	kontinuierlich, 1 - 3 x täglich	365	1	365
Megestrolacetat	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Cisplatin Monotherapie				
Cisplatin	kontinuierlich, 1 x alle 21 - 28 Tage	13,0 - 17,4	1	13,0 - 17,4
	oder			
	kontinuierlich, Tag 1 - 5 alle 21 - 28 Tage	13,0 - 17,4	5	65,0 - 87,0
Doxorubicin Monotherapie				
Doxorubicin	kontinuierlich, 1 x alle 21-Tage	7	1	7
Cisplatin + Doxorubicin ³				
Cisplatin	kontinuierlich, 1 x alle 21-Tage	6	1	6
Doxorubicin	kontinuierlich, 1 x alle 21-Tage	6	1	6
Best-Supportive-Care ⁴	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Gemäß der Fachinformation zu Medroxyprogesteronacetat ist die gebräuchlichste Dosierung für die Behandlung des Endometriumkarzinoms 300 – 600 mg pro Tag. Für die vorliegende Berechnung wird eine Dosierung von 250 mg – 500 mg dargestellt.

³ Nomura H et al.: Japanese Gynecologic Oncology Group. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jun 1;5(6):833-840. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0001.

⁴ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Für die Dosierung der Kombinationstherapie aus Cisplatin und Doxorubicin wird die Studie von Nomura et al. (2019)⁵ zugrunde gelegt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht einer erwachsenen Frau: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 - 550 mg/m² KOF. Auf dieser Basis werden näherungsweise 7 Zyklen Behandlungsdauer für die Monotherapie mit Doxorubicin zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin /Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	Oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe⁷</i>					
Medroxyprogesteronacetat	125 mg - 250 mg	300 mg - 600 mg	1 x 250 mg + 1 x 500 mg	365	365 x 250 mg - 365 x 500 mg
Megestrolacetat	80 mg - 320 mg	80 mg - 320 mg	0,5 x 160 mg ⁸ + 2 x 160 mg	365	182,5 x 160 mg - 730 x 160 mg
Cisplatin Monotherapie					
Cisplatin	50 mg/ m ² - 120 mg/ m ² = 88,0 mg - 211,2 mg	88,0 mg - 211,2 mg	1 x 100 mg - 2 x 100 mg + 2 x 10 mg	13,0 - 17,4	(13,0 x 100 mg - 26,0 x 100 mg + 26,0 x 10 mg) - 17,4 x 100 mg -

⁵ Nomura H et al.: Japanese Gynecologic Oncology Group. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jun 1;5(6):833-840. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0001.

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁷ Die Wirkstoffe Paclitaxel sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel stellen ebenfalls geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

⁸ Megestrolacetat ist mit Lauer Stand vom 01.01.2023 ausschließlich mit 160 mg auf dem deutschen Markt verfügbar, weshalb hier im Ausnahmefall von einer Teilung der Tabletten ausgegangen werden muss. Die Tabletten sind Dosisgleich teilbar.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin /Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					34,8 x 100 mg + 34,8 x 10 mg)
	oder				
	15 mg/ m ² - 20 mg/ m ² = 26,4 mg - 35,2 mg	26,4 mg - 35,2 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg	65,0 - 87,0	65,0 x 50 mg - 87,0 x 50 mg
Doxorubicin Monotherapie					
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg - 75 mg/ m ² = 132 mg	105,6 mg - 132 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg - 1 x 150 mg	7	7 x 100 mg + 7 x 10 mg - 7 x 150 mg
Cisplatin + Doxorubicin					
Cisplatin	50 mg/m ² KO = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	6	6 x 100 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	6	6 x 100 mg + 6 x 10 mg
Best-Supportive-Care ⁹	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

⁹ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothe- kenabgabe preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,70 €	1,77 €	4,61 €	41,32 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Doxorubicin 150 mg ¹⁰	1 ILO	418,32 €	1,77 €	0,00 €	416,55 €
Doxorubicin 100 mg ¹⁰	1 IFK	285,75 €	1,77 €	0,00 €	283,98 €
Doxorubicin 10 mg ¹⁰	1 IFK	40,28 €	1,77 €	2,29 €	36,22 €
Medroxyprogesteronacetat 500 mg	100 TAB	355,73 €	1,77 €	32,69 €	321,27 €
Medroxyprogesteronacetat 250 mg	50 TAB	104,80 €	1,77 €	8,88 €	94,15 €
Megestrolacetat 160 mg	84 TAB	1154,18 €	1,77 €	108,48 €	1 043,93 €
Best-Supportive-Care ¹¹	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, ILO = Injektionslösung, IFK = Infusionslösungskonzentrat, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 1. Januar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen

¹⁰ Festbetrag

¹¹ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin/Jahr
Cisplatin							
<i>Antiemetische Behandlung</i>							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Hydrierung/Diurese</i>							
Cisplatin (Monotherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	13,0 - 17,4 oder 65,0 - 87,0	118,43 € - 158,51 € oder 592,15 € - 792,57
	10 x 1000 ml INF	34,68 €	1,73 €	1,08 €	31,87 €	13,0 - 17,4	(124,29 € - 191,82€) - (166,36 € - 256,74 €)
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	23,12 €	1,16 €	1,89 €	20,07 €	oder 65,0 - 87,0	oder 621,47 € - 959,08 €) - (831,81 € - 1 283,69 €)
	10 x 1000 ml INF	34,68 €	1,73 €	1,08 €	31,87 €	6	54,66 €
Cisplatin (Kombinationstherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	6	54,66 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	34,68 €	1,73 €	1,08 €	31,87 €	6	57,37 € - 88,53 €
	10 x 500 ml INF	23,12 €	1,16 €	1,89 €	20,07 €		

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 18. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juli 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Dezember 2022 3. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometrium-karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, vorbehandelt)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Dezember 2022 (BAz AT 16.02.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit dMMR nach Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT 03.03.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2022):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-76) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

ca. 230 bis 3 360 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen

für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²	
Medroxyprogesteronacetat	687,30 € - 1 172,64 €
Megestrolacetat	2 268,06 € - 9 072,25 €
Cisplatin Monotherapie	931,84 € - 3 594,84 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	242,72 € - 2 076,26 €
Doxorubicin Monotherapie	2 241,40 € - 2 915,85 €
Cisplatin + Doxorubicin	
Cisplatin	430,08 €
Doxorubicin	1 921,20 €
Gesamt:	2 351,28 €
Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	112,03 € - 143,19 €
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2023)

² Die Wirkstoffe Paclitaxel sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel stellen ebenfalls geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

³ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 - 17,4	870 € - 1 740 €
Cisplatin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1 oder 5	13,0 - 17,4 oder 65,0 - 87,0	1 300,00 € - 1 740,00 € oder 6 500,00 € - 8 700,00 €
Cisplatin (Kombination mit Doxorubicin)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600,00 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Doxorubicin (Kombination mit Cisplatin)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600,00 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, eingesetzt werden können:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 03.03.2023 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Juli 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom mit MSI-



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, vorbehandelt)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-839)

Modul 1

(PDF 1,26 MB)

Modul 2

(PDF 629,80 kB)

Modul 3

(PDF 1,25 MB)

Modul 4B

(PDF 2,81 MB)

Modul 4B Anhang 4-G

(PDF 392,64 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 992,24 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/861/>

01.11.2022 - Seite 1 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom mit MSI-
Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei
Erwachsenen angezeigt:

- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

Endokrine Therapie:

- Medroxyprogesteronacetat,
- Megestrolacetat;

Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:

- Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),
- Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),
- Carboplatin in Kombination Paclitaxel,
- Paclitaxel (Monotherapie),

sowie eine Best-Supportive-Care alleine.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Juli 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2022 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/861/>

01.11.2022 - Seite 2 von 5

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 05.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2022-08-01-D-839*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 05.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom mit MSI- Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2022 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Dezember 2022 um HH:MM Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.11.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	16.11.2022
Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie	21.11.2022
Eisai GmbH	21.11.2022
Medac GmbH	21.11.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) e.V.*	23.11.2022

* verfristet

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Steck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Gürlevik	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Wiefarn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Rettelbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Schefe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Lutter	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie						
Herr Prof. Dr. Büttner	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Frau Knöhr	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Mehlig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Medac GmbH						
Herr Dr. Johannes	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Herr Dr. Lauenstein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.						
Herr PD Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr PD Dr. Thuss-Patience	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Arnold	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Herr Prof. Dr. Vogel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Möhler	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Amgen GmbH						
Herr Dr. Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Stein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Rämsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Wagenschieber	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	21.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorwort: Fehlen von gesonderten Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen in der Nutzenbewertung Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 25. April 2022 bei vorbehandelten Erwachsenen um fünf solide Tumore mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in Europa erweitert. Grundlage sind die Phase-II-Studien KEYNOTE 164 und KEYNOTE 158. Die Ergebnisse der Basket Studie KEYNOTE 158 zeigen eine tumorübergreifende Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und führten in den USA zur Zulassung eines tumorübergreifenden Anwendungsgebietes. In Europa wurde auf Basis der Datengrundlage, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen (KEYTRUDA® ist zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms, Endometriumkarzinoms, Magenkarzinoms, Dünndarmkarzinoms und biliärer Karzinome mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung nach Vortherapie bei Erwachsenen angezeigt). Für das hier bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Pembrolizumab wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratung für jede der fünf Tumorentitäten unter Berücksichtigung der bekannten Kriterien die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt. Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen wird die MSD Sharp	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
& Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) den mit der Umsetzung im Dossier zur Nutzenbewertung verbundenen Anforderungen bestmöglich gerecht. Dementsprechend werden die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und der Zusatznutzen basierend auf der bestverfügbaren Evidenz gegen die jeweilige vom G-BA benannte zVT abgeleitet. Unbenommen dieses Vorgehens ist aus Sicht von MSD auch tumorübergreifend ein Zusatznutzen abzuleiten, da die Studien dahingehend gepowert waren und die Zielsetzung hatten, die besondere Wirksamkeit bei Patienten mit MSI-H oder mit einer dMMR zu belegen. Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H/dMMR auf Basis der bestverfügbaren Evidenz Für den Vergleich gegenüber der zVT und die individuelle Ableitung des Zusatznutzens für die jeweiligen Teilanwendungsgebiete zieht MSD indirekte Vergleiche heran (ausgenommen des Teilanwendungsgebiets C1, in welchem die randomisierte kontrollierte Studie KEYNOTE 061 vorliegt). Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien ohne Brückenkompator aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet sind und daher keine adäquate Methode für die vorliegende Nutzenbewertung darstellen. Des Weiteren kritisiert das IQWiG, dass es nicht sachgerecht erscheint den MSI-H/dMMR Status bei der Studienselektion unberücksichtigt zu lassen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD folgt grundsätzlich der Auffassung des IQWiGs, dass bei indirekten Vergleichen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) eine erhöhte Unsicherheit vorliegt. Jedoch gibt es im Rahmen der Nutzenbewertung immer wieder Fälle, in denen indirekte Vergleiche die bestverfügbare Evidenz zur Bewertung eines Arzneimittels darstellen. Die Zulassung der hier diskutierten Teilanwendungsgebiete basiert auf der Basket Studie KEYNOTE 158, welche u.a. das Ziel hatte die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei soliden Tumoren mit MSI-H/dMMR zu untersuchen – also ein Biomarker-basierter tumorübergreifender Therapieansatz. Aus Sicht von MSD ist in dieser besonderen Konstellation die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von indirekten Vergleichen aus den folgenden Gründen gerechtfertigt: • Bestverfügbare methodische Evidenz: Die Suche nach RCTs ergab keine Treffer, weshalb ein randomisierter Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden konnte. Des Weiteren wurde bei der Suche für indirekte Vergleiche nach dem zu bewertenden Arzneimittel nur einarmige Evidenz identifiziert, somit war ein indirekter Vergleich mit Brückenkompator nicht möglich. Bei den vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleichen handelt es sich folglich um die methodisch bestverfügbare Evidenz. Die sich daraus ergebenden Unsicherheiten sollten in Bezug zu den ausgeprägten	<u>Bewertung:</u> Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. <i>Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Objektive Ansprechrare vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Effektstärken gesetzt werden und nicht grundsätzlich zu einer Ablehnung der vorgelegten Evidenz führen. MSI-H/dMMR Tumoren und das Fehlen der Information auf der zVT Seite: In der Suche zur zVT für indirekte Vergleiche wurde der MSI-H/dMMR Status mitberücksichtigt und daher Studien präferiert, aus welchen sich Patienten mit MSI-H/dMMR Status selektieren lassen. Jedoch führte die Anwendung dieses Selektionskriteriums dazu, dass nicht in allen Teilanwendungsgebieten Treffer für die zVT erzielt wurden. Daher wurden im Rahmen einer Re-evaluierung der Selektion auch Studien herangezogen, in welchen der MSI-H/dMMR Status nicht bekannt war. Bei dem MSI-H/dMMR Status handelt es sich vorrangig auf Seiten der Intervention um einen relevanten Biomarker von Bedeutung – nicht jedoch zwingend auf Seiten der zVT welche die bisherigen Standardbehandlungen – vorwiegend Chemotherapieregime - beinhaltet. Es gibt Studien aus einzelnen Tumorentitäten, die sogar darauf hindeuten, dass Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren schlechter auf eine Therapie mit Chemotherapien ansprechen (1). Auch wenn in Studien zur zVT z.T. keine Information über den MSI-H/dMMR Status vorliegt – begründet dadurch, dass MSI-H/dMMR kein prädiktiver Biomarker für eine Behandlung mit Chemotherapie darstellt – ist davon auszugehen, dass 1) ein Teil der untersuchten Patienten auch diesen Marker aufweisen und 2) der beobachtete Effekt	pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 stellt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend dar. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um naive Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Es liegen zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen. <u>Fazit:</u> Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, nicht belegt ist.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beim Gesamtüberleben sogar noch deutlicher ausfallen könnte. Aus den genannten Gründen sollten auch indirekte Vergleiche in Betracht gezogen werden, in welchen der MSI-H/dMMR Status auf Seite der zVT unbekannt ist. • Ausgeprägte Effektstärken: Für alle fünf Teil-Anwendungsgebiete zeigt sich über alle Populationen hinweg für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In sechs von sieben Analysen zum Gesamtüberleben liegen die Effektstärken in der Ausmaßkategorie erheblich. Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2) sowie bei Patienten mit Dünndarmkarzinom liegt der Vorteil von Pembrolizumab gegenüber der zVT im Gesamtüberleben sogar im Bereich eines dramatischen Effekts. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich somit Effektstärken, welche in diesem Ausmaß nur selten zu beobachten sind. Es ist zudem davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Die indirekten Vergleiche sollten deswegen in der Nutzenbewertung vollumfänglich eingeschlossen werden. • Homogene Ergebnisse, die sich durch die Tumorpathogenese und den Biomarkerstatus tumorübergreifend erklären lassen: Tumorübergreifend zeigen sich trotz der „heterogenen“ Situation	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Daten und Vergleiche für die Nutzenbewertung für den Endpunkt Gesamtüberleben überzeugende homogene Effekte zugunsten von Pembrolizumab. Des Weiteren bestätigt sich bei der Betrachtung des Effekts aus dem direkten Vergleich aus der RCT KEYNOTE 061 (Teilanwendungsgebiets C1) ein konsistentes Bild. Die Wirksamkeit von Checkpoint Inhibitoren bei Tumoren mit MSI-H/dMMR ist ein bereits gut untersuchtes Wirkprinzip, das haben zahlreiche klinische aber auch Studien aus dem Real-World Setting gezeigt (2-7). Dabei spielt weniger das Organsystem, in dem sich der Tumor entwickelt hat oder die Therapielinie, die entscheidende Rolle für das Ansprechen, sondern die gemeinsame Pathogenese und Immunogenität die bei Tumoren mit MSI-H/dMMR ausgeprägt ist. Pembrolizumab hat in zahlreichen Studien gezeigt, dass es bei Tumoren mit MSI-H/dMMR eine hohe Wirksamkeit hat und zu einer klinisch und vor allem patientenrelevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens führt (8-14). Zusammenfassend und vor dem Hintergrund, dass es sich bei den vorgelegten indirekten Vergleichen um die bestverfügbare Evidenz handelt, deren Ergebnisse insbesondere zum Gesamtüberleben Effektstärken aufweisen, welche in diesem Ausmaß nur selten zu beobachten sind, sollten die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in den vorliegenden Nutzenbewertungen herangezogen werden. Begründet durch die vorgelegten Daten sowie den aus Sicht von MSD	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachgewiesenen Tumorübergreifenden klinisch relevanten und für Patienten bedeutsamen Vorteil von Pembrolizumab sieht MSD darüber hinaus auch die Rechtfertigung für einen tumorübergreifenden Zusatznutzen, der sich aufgrund der gegebenen Unsicherheiten nicht quantifizieren lässt.	Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie nicht belegt ist.
Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapien in Anwendungsgebieten, in denen mehrere Optionen im Rahmen einer „patientenindividuellen Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zur Verfügung stehen Insgesamt stellt die Umsetzung einer zVT unter Berücksichtigung einer Vielzahl an Therapieoptionen in der vorliegenden Evidenzsituation eine besondere Herausforderung dar. Im Falle einarmiger Studien, die für das zu bewertende Arzneimittel zur Verfügung stehen, ist die einzige Möglichkeit für die Quantifizierung des Zusatznutzens - entsprechend der geforderten Methodik – nicht-adjustierte indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator vorzulegen. Eine systematische Suche nach allen möglichen zVT Optionen ist kaum durchführbar und vor dem Hintergrund der Notwendigkeit indirekter Vergleiche auch nicht sinnvoll. Das IQWiG erachtet die vorgelegte Evidenz als nicht geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens und nennt unterschiedliche methodische Aspekte, welche diese Nichteignung begründen sollen. Der Forderung nach Multi-Kompator-Studien kann in den vorliegenden Anwendungsgebieten nicht nachgekommen werden, weil die kleinen Patientenzahlen schon gar keine RCT mit auch nur einem Kompator zulassen. Vor dem Hintergrund des medizinischen Fortschrittes ist es zudem begründet, dass es kaum Evidenz mit bisherigen Standardtherapien bzw. Chemotherapien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren gibt, welche sich für einen Vergleich eignen würden.	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht von MSD sollte die Umsetzung der zVT und die Ergebnisse, die im Rahmen naiver indirekter Vergleiche präsentiert wurden, in dieser besonderen Datenkonstellation mit allen Unsicherheiten diskutiert werden. Auf Basis dieser Diskussion und der bestverfügbaren Evidenz sollte dann eine Nutzenbewertung möglich sein, die die für Patienten neue Behandlungsoptionen und den Therapiefortschritt mit der Aussicht auf längeres Überleben entsprechend würdigt.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Spezifische Punkte über mehr als ein Teilanwendungsgebiet hinweg		
AWG A S. I.14, Zeilen 1 - 6	Teilanwendungsgebiete A bis D Anmerkung: Das IQWiG stuft die Informationsbeschaffung unter anderem aufgrund der Berücksichtigung des Evidenzgrades als nicht adäquat ein. Vorgeschlagene Änderung: Die Informationsbeschaffung ist im Sinne der Identifizierung der bestverfügbaren Evidenz adäquat. Begründung: MSD stimmt der Ausführung des IQWiG ausdrücklich zu, dass bei indirekten Vergleichen einzelne Arme aus verschiedenen einarmigen Studien potenziell genauso relevant sind, wie einzelne Arme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Bei der Anwendung des Evidenzkriteriums im vorliegenden Nutzendossier	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handelt es sich vielmehr um eine konzeptionelle Beschreibung von Seiten MSD. Dieses Kriterium würde in Situationen Anwendung finden in denen beispielsweise bei der Suche nach weiteren Untersuchungen für die zVT zum einen eine hochwertige Phase-III-Zulassungsstudie und zum anderen eine retrospektive Auswertung von Patientenakten identifiziert werden würde. In diesem Fall würde die Phase-III-Zulassungsstudie selbstredend bevorzugt werden.	
AWG B S. I.11, Zeilen 7 - 10	Teilanwendungsgebiete B, C, D, E Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass keine Angaben zu Patienten und Patientinnen der potenziell relevanten Kohorte L (chinesische Patientinnen und Patienten) der Studie KEYNOTE 158 gemacht wurden. Es schränkt aber zugleich ein, dass die Informationen aus den Zulassungsunterlagen darauf hinweisen, dass Kohorte L zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine oder nur eine kleine Anzahl an potenziell relevanten Patienten und Patientinnen enthält. Vorgeschlagene Änderung: Kohorte L der Studie KEYNOTE 158 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten verfügbar waren.	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Begründung: Kohorte L der Studie KEYNOTE 158 wurde in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten verfügbar waren. Der Datenschnitt fand am 26.07.2022 statt. Zudem wurden in Kohorte L nur chinesische Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit mit Unsicherheit behaftet.	
Teilanwendungsgebiet A – Kolorektalkarzinom		
AWG A Seite II.11, Zeilen 3-9	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass sich die Angabe „2022“ im Dossier bezüglich der 5-Jahres-Prävalenz rechnerisch nicht wie angegeben auf das Jahr 2022, sondern entsprechend der Regressionsgleichung auf das Jahr 2023 beziehen muss. Vorgeschlagene Änderung: MSD bedauert das editorische Versehen denn die Rechnung beruht auf den Angaben für das Jahr 2023.	Die Ausführung des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilanwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom		
AWG B S. I.6, Zeilen 17 – 21 S. I.11, Zeilen 30 - 37	Anmerkung: Das IQWiG merkt an: „Der Studienpool des pU ist unvollständig, da er auf Interventionsseite lediglich die Studie KEYNOTE 158 einschließt, die Studie NCT02899793, in die 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie eingeschlossen und mit Pembrolizumab behandelt wurden, jedoch nicht berücksichtigt.“ „Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der Intervention wurde zusätzlich zur Studie KEYNOTE 158 die Studie NCT02899793 identifiziert. Der pU schließt die Studie NCT02899793 aus mit der Begründung, dass das Kriterium der Population nicht erfüllt sei. Die Gesamtpopulation der Studie NCT02899793 besteht aus 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab gemäß Fachinformation. Alle Patientinnen hatten zuvor eine platinbasierte Therapie erhalten. Der Ausschluss dieser Studie ist daher nicht nachvollziehbar.“ Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Ausschluss der Studie NCT02899793 (15) über das Kriterium der Population ist nachvollziehbar. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse der Studien NCT02899793 und KEYNOTE 158 zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrates und Nebenwirkungen vergleichbar. Auch ein Poolen der Studien NCT02899793 und KEYNOTE 158 zur Berechnung des naiven indirekten Vergleichs gegenüber der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Gesamtüberleben, ändern die Gesamtaussage nicht. Begründung: Die Studie NCT02899793 wurde zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung aufgesetzt, ob die der Mikrosatelliteninstabilität zugrundeliegenden Mechanismen - also genetische oder epigenetische Veränderungen der relevanten Gensequenzen bzw. Promotorregionen – die Reaktivität auf Checkpoint-Inhibitoren beeinflussen. Zu diesem Zwecke wurden die Patientinnen im Anschluss an eine Standard MSI-H/dMMR Diagnostik mittels Genomsequenzierung und Methylierungsanalysen weiter charakterisiert. Mittels der Analyseergebnisse wurden die Patientinnen entweder der Gruppe der durch genetische Mutationen bedingten Mikrosatelliteninstabilität (Lynch-Syndrom bzw. Lynch-Like) oder der Gruppe der durch epigenetische Änderungen bedingte Mikrosatelliteninstabilität (Sporadisches Endometriumkarzinom)	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zugeordnet. Die klinischen Endpunkte wurden innerhalb der Gruppen erhoben und narrativ gegenübergestellt. Da für die in die Studie KEYNOTE 158 eingeschlossenen Patienten keine weiteren Informationen über die genetische oder epigenetische Ursache der Mikrosatelliteninstabilität vorliegen, wurde die Studie NCT02899793 von MSD ausgeschlossen. Um auch der Sichtweise des IQWiG gerecht zu werden, reicht MSD mit der Stellungnahme Analysen nach, welche die Studie NCT02899793 berücksichtigen. Für den naiven indirekten Vergleich zwischen den Studien KEYNOTE 158 und NCT02899793 und der zVT bzw. der dMMR Population aus dem Vergleichsarm Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,28 [0,17; 0,44]; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1). Die Ergebnisse sind mit den Ergebnissen des naiven indirekten Vergleichs aus dem Dossier zwischen der Studie KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 vergleichbar (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,53]; $p < 0,001$). Auch der Anteil der Patientinnen mit objektivem Ansprechen in den Studien KEYNOTE 158 und NCT02899793 vergleichbar ist, so lag dieser in der Studie KEYNOTE 158 bei 51,6 % und in der Studie NCT02899793 bei 58,0 %. Auch die in der Studie NCT02899793 aufgetretenen Nebenwirkungen stimmen mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab überein. Es traten bei 11 Patientinnen (45,8 %)	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3) auf. Dies waren Hyperthreose bei einer Patientin, Diarrhoe bei drei Patientinnen, Fatigue bei einer Patientin, Alkalische Phosphatase erhöht bei einer Patientin, Hyperglykämie bei drei Patientinnen, Hypokaliämie bei einer Patientin, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei einer Patientin. Ein unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad 4 (Hyperglykämie) trat bei einer Patientin (4,2 %) auf.	
AWG B Seite I.12, Zeilen 3-29	Anmerkung: In vorherigen Nutzenbewertungen wurde die Studie KEYNOTE 775 herangezogen, und im Rahmen dieser festgestellt, dass für die eingeschlossenen Patientinnen der Vergleichsarm der Studie mit den Behandlungsoptionen Doxorubicin und Paclitaxel die zVT nach ärztlicher Maßgabe abbildet. In der vorliegenden Dossierbewertung müsste laut IQWiG eine entsprechende Prüfung für die Sub-Population der Patientinnen mit MSI-H/dMMR Tumoren der Studie stattfinden. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD ergibt sich nicht die Notwendigkeit, einer neuen oder erneuten Überprüfung der Umsetzung der zVT für die Gruppe der Patientinnen mit MSI-H/dMMR Tumoren aus der Studie KEYNOTE 775. Begründung:	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In den vorangegangenen Nutzenbewertungen war die Fragestellung zwar eine MSI-unabhängige, jedoch waren Patientinnen mit MSI-H/dMMR Tumoren bereits umfasst. Die Studie KEYNOTE 775 untersuchte Patientinnen mit pMMR und dMMR Tumoren und die korrekte Umsetzung der zVT wurde durch die am 07.07.2022 veröffentlichten Beschlüsse zu den Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab und Lenvatinib bestätigt (16, 17).	
AWG B Seite II.11 Zeilen 17-20	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass es unklar wäre, weshalb der pU für die untere Grenze die Patientenzahl vor Veranschlagung eines GKV-Anteils heranzieht und auch in den weiteren Berechnungsschritten für die untere Grenze keinen GKV-Anteil veranschlagt. Vorgeschlagene Änderung: Nach Neuberechnung ergibt sich anstatt 264 unter Berücksichtigung des GKV Anteils eine Untergrenze von 233 Patienten (18). Insgesamt liegen bei diesem Anwendungsgebiet große Unsicherheiten in der Bestimmung der Größe der Zielpopulation vor. Diese wurden bereits ausführlich durch die früheren Nutzenbewertungsverfahren diskutiert. Den Unsicherheiten ist aus Sicht von MSD durch die Bildung einer Spanne von 233 – 1526 Patienten bestmöglich Rechnung getragen. Begründung:	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen <u>Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt</u>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Grundsätzlich wird der GKV Schritt in Modul 3 beschrieben und ist korrekt berechnet. Mit Veröffentlichung der Beschlüsse des G-BA zu den Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab und Lenvatinib vom 07.07.2022 wurde die Untergrenze im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt (16, 17). Bei der kurzfristigen Berücksichtigung dieser Beschlüsse in der Herleitung der Patientenzahlen in diesem Dossier ist versehentlich bei der Berechnung der Untergrenze der Abzug des GKV Anteils nicht beachtet worden.	ca. 230 bis 3 360 Patientinnen Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Dostarlimab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 2. Dezember 2021). Die genannte Spanne beinhaltet sowohl die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl als auch die vom Stellungnehmer angegebene Anzahl von Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Es ist zu berücksichtigen, dass diese Spanne mit Unsicherheit behaftet ist.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilanwendungsgebiet C – Magenkarzinom		
AWG C S. I.30, Zeilen 6 - 28	Anmerkung: Das IQWiG sieht die Analysen zu patientenberichteten Endpunkten als nicht verwertbar an. Das IQWiG merkt hierzu an: „Die vorgelegten Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung sind aufgrund zu vieler Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, nicht verwertbar. Der pU gibt an, dass die Full-Analysis-Set (FAS)-Population für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte herangezogen wird. Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für welche mindestens eine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte vorliegt. Diese umfasst in Abhängigkeit vom Endpunkt laut Ergebnistabellen des pU im Dossier 10 oder 9 der 11 Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 8 der 10 Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Da für die Beurteilung der Verschlechterung seit Studienbeginn jedoch neben einem Ausgangswert mindestens 1 weitere Folgerhebung erforderlich ist, reicht nur eine für die Zugehörigkeit zur FAS-Population geforderte Erhebung nicht aus. Daher erfolgen im Rahmen der	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ereigniszeitanalysen des pU in beiden Armen Zensierungen zu Tag 1. Eine Zensierung an Tag 1 ist gleichbedeutend damit, dass die entsprechende Patientin oder der entsprechende Patient nicht in die Auswertung eingeht. Damit ist die Anzahl der tatsächlich in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten geringer als die vom pU in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl. Aus den Kaplan-Meier-Kurven wird ersichtlich, dass bei allen patientenberichteten Endpunkten Zensierungen an Tag 1 erfolgen. Dies führt dazu, dass bei mehreren Endpunkten nur 14 der insgesamt 21 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung eingehen. Wegen der Reduzierung der ohnehin schon geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation werden die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten in der vorliegenden Situation als nicht verwertbar eingeschätzt. Unabhängig davon zeigen sich für alle Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen“ Vorgeschlagene Änderung: Die Analysen zu patientenberichteten Endpunkten aus der Studie KEYNOTE 061 sind verwertbar und sollten daher berücksichtigt werden. Begründung:	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es erfolgte für insgesamt 3 Patienten (2 Patienten im Pembrolizumab-Arm, 1 Patient im Paclitaxel-Arm) eine Zensurierung an Tag 1 aufgrund fehlender Folgerhebungen. Die Methodik der Zensurierung an Tag 1 wurde gewählt, um Konsistenz zu den im CSR durchgeführten Analysen zu wahren. Auch ein Ausschluss dieser 3 Patienten aus der Analyse hätte die Ergebnisse jedoch nicht verändert. Aus Sicht von MSD sind die Analysen zu patientenberichteten Endpunkten trotz der für 3 Patienten fehlenden Folgerhebung und der dadurch bedingten Zensurierung an Tag 1 verwertbar.	
AWG C S. I.12, Zeilen 1 - 4	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation eine damit einhergehende geringe Präzision bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vorliegt. Diese führt dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Vorgeschlagene Änderung: Eine Quantifizierung des Zusatznutzens hinsichtlich einer Nutzen-Schaden-Abwägung ist insgesamt möglich. Begründung:	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind in der Gesamtschau aller klinischen Studien und vorhandener Daten zu sehen. Pembrolizumab ist eine Substanz, die seit mehr als 11 Jahren in einem der größten onkologischen Studienprogrammen weltweit untersucht wird. Dies führte bereits zu zahlreichen weltweiten Zulassungen. Auch im Versorgungsalltag kam Pembrolizumab bereits bei einer Vielzahl von Patienten weltweit zur Anwendung. Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab ist demnach sehr gut charakterisiert. Auch die in der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 (Patienten mit Magenkarzinom und dMMR/MSI-H) beobachteten Nebenwirkungen stimmen mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab überein. Gleiches gilt auch für das Nebenwirkungsprofil von Paclitaxel. Es gibt keinen Anhaltspunkt für die Annahme, dass die Nebenwirkungsprofile von Pembrolizumab und Paclitaxel bei Patienten mit Magenkarzinom und dMMR/MSI-H abweichen.	
AWG C S. I.41, Zeilen 28 – 32	Anmerkung: Das IQWiG merkt an: „Unabhängig davon ist die Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Tumoren des Magens und GEJ, die der pU zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, in der zu bewertenden Indikation (nur Magenkarzinom) nicht sachgerecht, zumal der pU in Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom betrachtet.“ Vorgeschlagene Änderung: Die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der TAGS ist nachvollziehbar und liefert die bestmögliche Evidenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und der erforderlichen Analysen gemäß Dossier-Vorgaben. Begründung: Für den naiven indirekten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Gesamtpopulation des Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arms der Studie TAGS herangezogen, d.h. Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Dies ist dadurch begründet, dass nur für die Gesamtpopulation im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Trifluridin/Tipiracil (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-493) vollumfängliche Daten zu allen relevanten Endpunktkategorien – insbesondere der Nebenwirkungen – vorliegen (19). Im Nutzenbewertungsverfahren 2019-10-15-D-493 konnte gezeigt werden, dass für die analysierten Endpunkte Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen keine Effektmodifikation durch das Merkmal primäre Lage des Tumors vorliegt (siehe Tabelle 1). Auch die von Mansoor et al. im Jahr 2021	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	publizierten getrennten Analysen für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens bzw. des gastroösophagealen Übergangs zeigen ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für beide Tumorentitäten (20). Somit wird davon ausgegangen, dass die Lage des Tumors keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt von Trifluridin/Tipiracil hat und die Gesamtpopulation der Studie TAGS für den naiven indirekten Vergleich im Hinblick auf die bestverfügbare Evidenz herangezogen werden kann. <i>Tabelle 1: Übersicht der p-Werte für Interaktion für das Subgruppenmerkmal „Primäre Lage des Tumors“ aus dem Nutzendossier 2019-10-15-D-493</i> <table><tr><th>Endpunkt</th><th>p-Wert für Interaktion</th></tr><tr><td>Gesamtüberleben</td><td>0,5565</td></tr><tr><td>SUE</td><td>0,8334</td></tr><tr><td>Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3</td><td>0,4652</td></tr></table>	Endpunkt	p-Wert für Interaktion	Gesamtüberleben	0,5565	SUE	0,8334	Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3	0,4652	
Endpunkt	p-Wert für Interaktion									
Gesamtüberleben	0,5565									
SUE	0,8334									
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3	0,4652									

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilanwendungsgebiet D – Dünndarmkarzinom		
AWG D Seite 20, Zeilen 13-16	Anmerkung: Das IQWiG erachtet die Informationsbeschaffung zur zVT als nicht geeignet, um die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Das läge insbesondere daran, dass Best supportive Care (BSC) nicht als Option der zVT berücksichtigt worden wäre. Vorgeschlagene Änderung: MSD erachtet die Informationsbeschaffung als geeignet, die relevante Evidenz zur zVT in Teilanwendungsgebiet D zu identifizieren. Begründung: Im Rahmen der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ kommen neben FOLFIRI, BSC auch Irinotecan, nab-Paclitaxel oder Nivolumab+Ipilimumab in Frage. Diese Auswahl ist basierend auf der Expertise eines klinischen Experten sowie der amerikanischen NCCN Leitlinie im Rahmen der G-BA Beratung festgelegt worden (21). In Deutschland oder Europa gibt es keine Leitlinien zu Behandlungsempfehlungen bei Dünndarmkarzinomen. Der G-BA führte weiter aus, dass bei der Wahl der Therapieoption die klinische Versorgungsrealität in Deutschland angemessen abgebildet werden soll (21). MSD hat sich daher bewusst dafür entschieden, einen	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleich gegenüber FOLFIRI durchzuführen, da das laut dem klinischen Experten nach Pembrolizumab im vorliegenden Teilanwendungsgebiet den gängigen Therapiestandard darstellt. Eine Suche im Rahmen der Informationsbeschaffung nach BSC hätte aus Sicht von MSD keine weiteren relevanten Daten für die vorliegende Nutzenbewertung geliefert: • Es stellt nicht den Behandlungsalltag in Deutschland dar, Patienten werden nach Vortherapie systemisch behandelt – laut dem klinischen Experten bei Vorliegen einer MSI-H/dMMR mit Pembrolizumab, alternativ mit FOLFIRI. Auch die NCCN Guideline empfiehlt BSC nur, wenn andere Möglichkeiten ausgeschöpft sind (22). • Eine orientierende Recherche nach Quellen in Leitlinien und einschlägigen Datenbanken ergab keine geeignete Studie, die einen Vergleich gegenüber Pembrolizumab erlauben würde.	
AWG D Seite 21 ff, Zeilen 28 ff	Anmerkung zur Population der Fragestellung auf der Vergleichsseite und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Das IQWiG merkt an, dass die Gesamtpopulation der Studie von Zaanan nicht vollständig das Merkmal MSI-H/dMMR aufweisen könne und die Umsetzung der zVT in Frage gestellt wäre. Es wäre	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unklar, ob FOLFIRI die geeignete Option im Sinne der zVT darstellen würde. Vorgeschlagene Änderung: Die Suche nach FOLFIRI und der naive indirekte Vergleich von Pembrolizumab gegenüber FOLFIRI anhand der AGEO Studie von Zaanen et al. ist aus Sicht von MSD die bestverfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Teilanwendungsgebiet D. Das Vorgehen sollte trotz der bekannten Unsicherheiten entsprechend für die Nutzenbewertung akzeptiert werden. Begründung: Im Zuge der G-BA Beratung führte die G-BA Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (21, 23). Es gibt keine verfügbare Evidenz bei Dünndarmkarzinomen mit MSI-H/dMMR, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Insgesamt ist die Evidenz bei Dünndarmkarzinomen sehr begrenzt. Die retrospektive AGEO Studie von Zaanen ist bislang die größte Studie bei Patienten mit Dünndarmkarzinomen (24). Patienten	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden entsprechend des Therapiealltages behandelt, es ist davon auszugehen, dass alle Patienten, die mit FOLFIRI behandelt wurden, auch entsprechend für diese Therapie geeignet waren. Der hohe Stellenwert von FOLFIRI im vorliegenden Anwendungsgebiet ist basierend auf der Niederschrift und der darin enthaltenden Expertenmeinung gegeben. Zusammenfassend sollten die Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert und für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
Anwendungsgebiet E – Biliäre Karzinome		
AWG E Seite 18, Zeilen 8ff.	Anmerkung: In der G-BA Beratung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie als Best-Supportive-Care (BSC) benannt. Als BSC wird laut G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer klinischen Studie hält der G-BA auch eine Anwendung von systemischen anti-neoplastischen Therapien im Rahmen der Definition einer BSC mit dem Ziel einer Symptomkontrolle für sachgerecht (25). Mit der IQWiG Nutzenbewertung wurde die zVT für biliäre Karzinome in eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe geändert. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), BSC. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Vorgeschlagene Änderung: Die Änderung der zVT ist aus Sicht von MSD inhaltlich nachvollziehbar, weil eine antineoplastische Therapie auch aus Sicht von MSD als zweckmäßig erachtet wird. Jedoch ist es bedauerlich, dass Hersteller nicht mehr aktiv über Änderungen der zVT informiert werden. Die Aufnahme von Pemigatinib als neue Option als zVT überrascht nicht. Unter Berücksichtigung der anderen genannten Therapieoptionen FOLFOX und BSC hätte jedoch bereits zum Zeitpunkt der G-BA Beratung im März 2020 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt werden können. Begründung: Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde geändert. MSD hat zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Nutzenbewertung davon Kenntnis erlangt; dementsprechend finden sich keine Angaben zur nun gültigen zVT im Dossier. Im Bereich der	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wettbewerbsverfahren gab es die Nutzenbewertung zu Pemigatinib, einer zielgerichteten Therapie bei Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement (26). Da es sich hierbei um ein Verfahren mit Orphan Drug Status handelt, gab es in diesem Verfahren keine Angaben zur zVT und damit keine öffentlich zugängliche Dokumentation aus der die Änderung der zVT im Anwendungsgebiet vor Dossiereinreichung abzuleiten gewesen wäre.	
AWG E Seite 21, Zeilen 24 ff	Anmerkung zur Population der Fragestellung auf der Vergleichsseite und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Das IQWiG merkt an, dass die Gesamtpopulation der Studie ABC-06 wahrscheinlich nur zu einem geringen Anteil Tumore mit MSI-H/dMMR aufweisen und deshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung geeignet wäre. Zudem wäre unklar, inwieweit ASC+FOLFOX eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zVT darstellen würde. Vorgeschlagene Änderung: Im Zuge der G-BA Beratung führte die G-BA Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (23). Es gibt keine verfügbare	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Evidenz bei biliären Tumoren mit MSI-H/dMMR, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Insgesamt ist die vorhandene Evidenz bei biliären Karzinomen nach Vortherapie begrenzt. Entsprechend der im Juli 2022 aktualisierten S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome kann als medikamentöse Zweitlinientherapie FOLFOX angeboten werden (27). Grundlage dieser Empfehlung ist wie auch die für den Vergleich gegenüber Pembrolizumab herangezogene Studie ABC-06. Die Studie zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 5,3 Monaten mit ASC auf 6,2 Monate ASC + FOLFOX und etablierte das Regime als Standardtherapie (28). Durch neue zielgerichtete Therapieoptionen wie Pemigatinib aber auch Pembrolizumab wird eine molekulare Charakterisierung der Tumorerkrankung empfohlen. Aus Sicht von MSD gibt es keinen Zweifel daran, dass für Patienten im Rahmen der Studie ABC-06 eine Therapie mit FOLFOX eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zVT darstellt. Das ergibt sich aus der Tatsache, dass sie die Einschlusskriterien der Studie erfüllten und rekrutiert wurden und Pemigatinib als Therapieoption zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht zur Verfügung stand. Das erklärt auch, weshalb der FGFR2-Status weder im Rahmen der ABC-06 Studie noch der KEYNOTE 158 erhoben wurde.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator von Pembrolizumab gegenüber FOLFOX anhand der ABC-06 Studie ist aus Sicht von MSD die bestverfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Teilanwendungsgebiet – obwohl der MSI Status bei den Patienten unbekannt ist. Das Vorgehen sollte trotz der bekannten Unsicherheiten entsprechend für die Nutzenbewertung akzeptiert werden.	

Literaturverzeichnis

1. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3219-26.
2. Busch E, Ahadova A, Kosmalla K, Bohaumilitzky L, Pfuderer PL, Ballhausen A, et al. Beta-2-microglobulin Mutations Are Linked to a Distinct Metastatic Pattern and a Favorable Outcome in Microsatellite-Unstable Stage IV Gastrointestinal Cancers. *Front Oncol*. 2021;11:669774.
3. Hirsch D, Gaiser T, Merx K, Weingaertner S, Forster M, Hendricks A, et al. Clinical responses to PD-1 inhibition and their molecular characterization in six patients with mismatch repair-deficient metastatic cancer of the digestive system. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(1):263-73.
4. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
5. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
6. Pietrantonio F, Loupakis F, Randon G, Raimondi A, Salati M, Trapani D, et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden. *Oncologist*. 2020;25(9):803-9.
7. Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncology*. 2022;8(10):1456-65.
8. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207-18.
9. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):895-902.
10. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
11. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-26.
12. Pedersen KS, Foster NR, Overman MJ, Boland PM, Kim SS, Arrambide KA, et al. ZEBRA: A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Small-Bowel Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(13):3641-8.

13. Snow T, Swaminathan A, Snider J, Schrock AB, Li G, Alexander BM, et al. Characteristics and outcomes of real-world (RW) patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors treated with pembrolizumab monotherapy (P) after FDA approval. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):3060.
14. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res*. 2020;26(9):2124-30.
15. Bellone S, Roque DM, Siegel ER, Buza N, Hui P, Bonazzoli E, et al. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer*. 2022;128(6):1206-18.
16. Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab)2022 17.11.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5518/2022-07-07_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-755_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Lenvatinib)2022 17.11.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5519/2022-07-07_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-759_BAnz.pdf.
18. Sharp MSD, Dohme Gmb H. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.
19. Servier Deutschland Gmb H. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. Stand: 02.10.2019/2019 03.05.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/b26ef5ca3b5625d96ff6cc3a40fa5825/2019-10-02_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf.
20. Mansoor W, Arkenau HT, Alsina M, Shitara K, Thuss-Patience P, Cuffe S, et al. Trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis from the phase 3 TAGS study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2021;24(4):970-7.
21. Gemeinsamer B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-408. Stand: 22. Dezember. 2021.
22. Benson AB, Venook AP, Pedersen KS, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, et al. Small Bowel Adenocarcinoma, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Stand:

9. März2022 09.06.2022. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1495>.

23. Gemeinsamer B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-404. Stand: 21. April. 2021.

24. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiot-Bidault A, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. Cancer. 2011;117(7):1422-8.

25. Gemeinsamer B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-410 - Pembrolizumab zur Behandlung des vorbehandelten, nicht-resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms. Stand: 22. Dezember. 2021.

26. Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie)2021 17.11.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf.

27. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 2.0. AWMF-Registernummer 032/053OL. Stand: Juni2021 01.07.2021. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf.

28. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701.

Anhang A

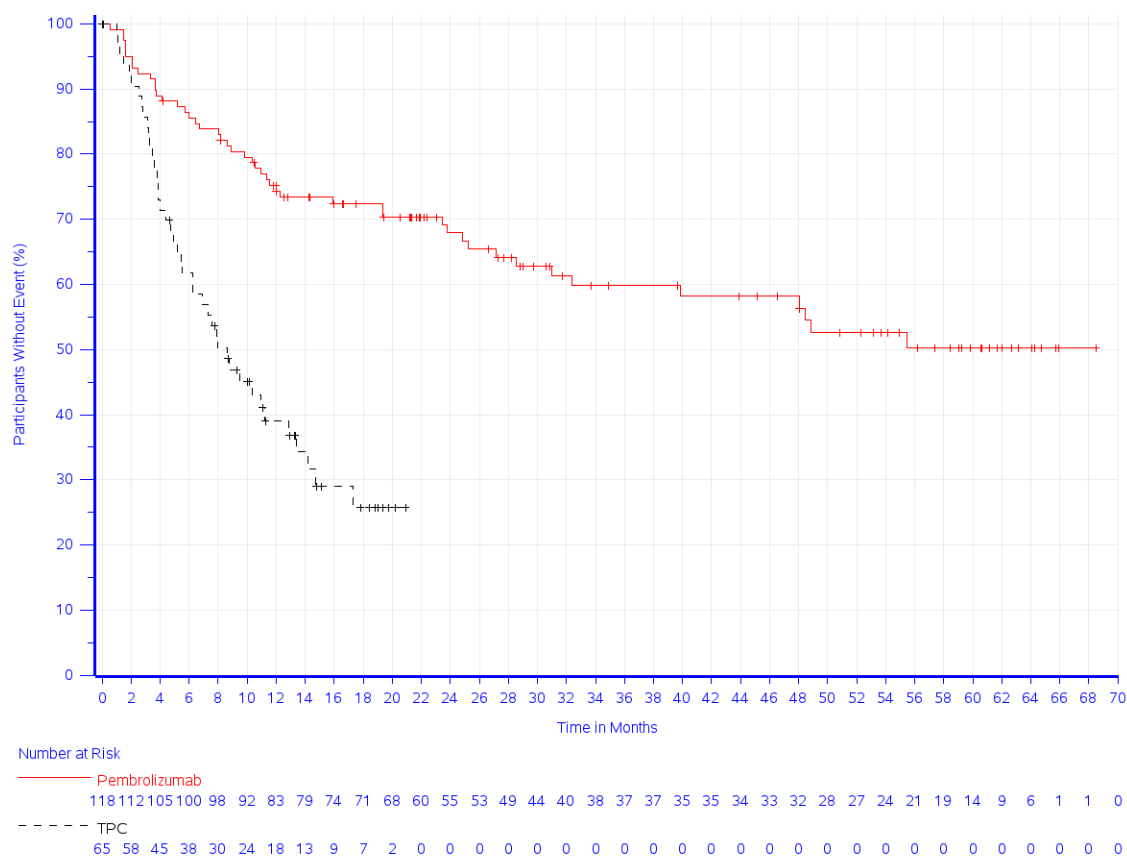
Teilanwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom

Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen den Studien KEYNOTE 158 / Bellone et al. und der Studie KEYNOTE 775

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – KEYNOTE 158 / Bellone et al. vs. KEYNOTE 775

	Pembrolizumab			TPC			Pembrolizumab vs. TPC	
	N ^a	Participants with Event n (%)	Median Time ^b in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^b in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}
Overall Survival	118	47 (39.8)	Not reached [32.4; -]	65	42 (64.6)	8.6 [5.5; 12.9]	0.28 [0.17; 0.44]	< 0.001

a: Number of participants: Taken from KEYNOTE 158, all-participants-as-treated population for efficacy analysis with Database Cutoff Date: 15OCT2021 and Bellone et al. 2021
b: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
c: Number of participants: Data taken from Makker et al (2021) based on dMMR participants from the protocol KN775
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
CI: Confidence Interval; TPC: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel



Pembrolizumab data taken from KN158 and Bellone et al. 2021; TPC data taken from Makker et al (2021) based on dMMR participants from the standard of care arm for protocol KN775

Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021), Overall survival

Abbildung 1: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 / Bellone et al. und der Studie KEYNOTE 775

In dem naiven indirekten Vergleich der beiden Studien KEYNOTE 158 gepoolt mit Bellone et al. im Vergleich zur Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,17; 0,44]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde unter Therapie mit Pembrolizumab nicht erreicht. Unter Therapie nach Maßgabe des Arztes lag die mediane Überlebenszeit bei 8,6 Monaten.

5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	16. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda Neues Anwendungsgebiet: Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.11.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Pembrolizumab (Handelsname: Keytruda) im Anwendungsgebiet: <i>erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.</i> Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Endometriumkarzinoms im Markt (Wirkstoff Dostarlimab) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen In der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab schreibt das IQWiG: „Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.“ GSK befürwortet die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen in allen Dossierbewertungen. Aus Sicht von GSK unterliegt die Bewertung des IQWiG im vorliegenden Fall, aufgrund des Fehlens von Rückmeldungen aus Patientensicht, vor allem zu patientenrelevanten Endpunkten, einem Verzerrungspotential.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme von Prof. Reinhard Büttner - Uniklinik Köln

Datum	18.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei der Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms, Endometriumkarzinoms, Magenkarzinoms, Dünndarmkarzinoms und biliärer Karzinome mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung nach Vortherapie bei Erwachsenen. Das Verfahren bezieht sich auf die Ergebnisse der Studien KEYNOTE-158/164, die für die oben genannten Tumorentitäten nach Versagen der Erstlinientherapie und Progress eine effektive therapeutische Wirksamkeit der Immuntherapie mit dem PD1-Antikörper Pembrolizumab gezeigt haben. Speziell möchte ich noch einmal auf die Besonderheit dieser neuen Therapiemodalität eingehen und die	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Frequenz der genannten Entitäten in den Tumorstadien III und IV, da diese Punkte auch in der IQWiG-Bewertung aufgegriffen werden. 1. Die effektive Immuntherapie dieser Tumoren nach sekundärem Progress bei Versagen der Erstlinientherapie adressiert einen besonderen „Medical Need“, da für die meisten der Patienten in der Systemerkrankung ihr Schicksal besiegelt ist und keine weiteren effektiven Therapien zur Verfügung stehen. Dies gilt insbesondere für Magenkarzinome, einschließlich der Karzinome des Gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die hinsichtlich Therapie, Epidemiologie und Histologie identisch zu Magenkarzinomen zu werten sind, ebenso auch für die biliären Karzinome und Dünndarmkarzinome, die typischerweise erst in den fortgeschrittenen Stadien III und IV diagnostiziert werden. 2. Im Kölner Institut für Pathologie wurden in Zusammenarbeit mit Europäischen Konsortien sowohl die Rate von MSI-H Tumoren	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wie deren klinische Charakteristika in zahlreichen Publikationen gut dokumentiert (Quaas et al., 2022, Quaas et al., 2019, Quaas et al., 2021), so dass hierzu auch im Zusammenhang mit weiteren europäischen Studien gute Daten vorliegen. So rechnen wir mit etwa 7% MSI-H Kolonkarzinomen im Stadium IV, 5% MSI-H Magen- und Gallengangskarzinomen im Stadium III/IV und 20% MSI-H Dünndarmkarzinomen im Stadium IV. Dabei ist zu berücksichtigen, dass klinisch und epidemiologisch die GEJ Karzinome (Gastroösophageale Junction) den Magenkarzinomen zugerechnet werden, so dass diese in fast allen internationalen Publikationen auch zusammengefasst werden. Diese Methodik entspricht dem internationalen Standard. Die Primärdiagnose eines Magenkarzinoms im Stadium I/II ist eher selten, die des biliären- und Dünndarmkarzinoms in frühen Stadien I/II extrem selten, so dass hier die publizierten Inzidenzen an MSI-H Tumoren mit denen der fortgeschrittenen Stadien gleichgesetzt werden können.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Die Rate an MSI-H Tumoren in fortgeschrittenen Tumorstadien ist generell häufig niedriger als die der Mikrosatelliten-stabilen (MSS) Tumoren, da wir bei lokal begrenzten Tumoren häufig noch von einer Kontrolle über das Immunsystem ausgehen. Dennoch sind die publizierten Raten signifikant und Prognose dieser Patienten schlecht. Der etwas geringeren Frequenz von MSI-H Tumoren in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV steht die epidemiologisch zunehmende Frequenz gegenüber. Wir sehen in Europa zunehmend mehr MSI-H-Karzinome bei älteren Patienten, da die molekulare Grundlage dieser Tumoren (sporadische Methylierung des MLH1-Promotors) mit dem Alter vermehrt auftritt. Da gleichzeitig die allgemeine Lebenserwartung besser geworden ist (deutliche Verbesserung der Behandlungsoptionen kardialer oder vaskulärer Erkrankungen, u.a.) steigt die Notwendigkeit einer adäquaten onkologischen Behandlung in kurativer Intention insbesondere	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch für ältere Patienten. Auswertungen der Keynote 062 Studie zeigen, dass MSI-H Magenkarzinome signifikant besser auf Pembrolizumab (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) ansprechen im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie, so dass bei MSI-H Karzinomen eine kurativ-intendierte Behandlungsstrategie heute die (zusätzliche) Gabe von Immuncheckpointinhibitoren wie Pembrolizumab beinhalten muss (Chao et al., 2021). Darüber hinaus hat eine gepoolte europäische Analyse von drei großen Kohorten große Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit MSI-H-Magenkarzinomen aufgedeckt, die jedoch auch mit einem 5-years overall survival von 34.7% bei Männern und 69,7% bei Frauen eine sehr schlechte bzw schlechte Prognose aufweisen, so dass hier mit der neuen Möglichkeit einer effizienten Immuntherapie in der Zweitlinie bei Tumorprogress ein deutlicher Zugewinn an Lebensjahren zu erwarten ist (Quaas et al., 2022). Bei Männern gibt es bei MSI-H und MSS	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Magenkarzinomen keinen messbaren Unterschied in 5-Jahres Überleben. 4. Mittlerweile steht auch mit der Immunhistochemie der Mikrosatelliten Reparaturenzyme eine vergleichsweise kostengünstige und sehr zuverlässige Methode zu Bestimmung des dMMR/MSI-H Status zur Verfügung (Ruschoff et al., 2021). Wir erwarten, dass dadurch die Rate an diagnostizierten MSI-H Tumoren in Deutschland signifikant ansteigt und somit der gesamte therapeutische Nutzen und Zugewinn an Lebenszeit durch eine Immuntherapie auch erreicht werden kann. Dazu sind bei der Qualitätsinitiative Pathologie (QuiP) mittlerweile Instrumente zum Monitoring und zur Qualitätssicherung entwickelt worden, die allen diagnostisch tätigen Pathologen zur Verfügung stehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

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

Literaturverzeichnis

- CHAO, J., FUCHS, C. S., SHITARA, K., TABERNERO, J., MURO, K., VAN CUTSEM, E., BANG, Y. J., DE VITA, F., LANDERS, G., YEN, C. J., CHAU, I., ELME, A., LEE, J., OZGUROGLU, M., CATENACCI, D., YOON, H. H., CHEN, E., ADELBURG, D., SHIH, C. S., SHAH, S., BHAGIA, P. & WAINBERG, Z. A. 2021. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 7, 895-902.
- QUAAS, A., BIESMA, H. D., WAGNER, A. D., VERHEIJ, M., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., SCHOEMIG-MARKIEFKA, B., PAMUK, A., ZANDER, T., SIEMANOWSKI, J., SIKORSKA, K., EGTUJISEN, J. M. P., MEERSHOEK-KLEIN KRANENBARG, E. M., VAN DE VELDE, C. J. H., BUETTNER, R., ALAKUS, H., CATS, A., YLSTRA, B., VAN LAARHOVEN, H. W. M. & VAN GRIEKEN, N. C. T. 2022. Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer - A pooled analysis of three European cohorts. *Eur J Cancer*, 173, 95-104.
- QUAAS, A., HEYDT, C., WALDSCHMIDT, D., ALAKUS, H., ZANDER, T., GOESER, T., KASPER, P., BRUNS, C., BRUNN, A., ROTH, W., HARTMANN, N., BUNCK, A., SCHMIDT, M., BUETTNER, R. & MERKELBACH-BRUSE, S. 2019. Alterations in ERBB2 and BRCA and microsatellite instability as new personalized treatment options in small bowel carcinoma. *BMC Gastroenterol*, 19, 21.
- QUAAS, A., REHKAEMPER, J., RUESCHOFF, J., PAMUK, A., ZANDER, T., HILLMER, A., SIEMANOWSKI, J., WITTIG, J., BUETTNER, R., PLUM, P., POPP, F., GEBAUER, F., BRUNS, C. J., LOESER, H., ALAKUS, H. & SCHOEMIG-MARKIEFKA, B. 2021. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Front Oncol*, 11, 569475.
- RUSCHOFF, J., BARETTON, G., BLAKER, H., DIETMAIER, W., DIETEL, M., HARTMANN, A., HORN, L. C., JOHRENS, K., KIRCHNER, T., KNUCHEL, R., MAYR, D., MERKELBACH-BRUSE, S., SCHILDHAUS, H. U., SCHIRMACHER, P., TIEMANN, M., TIEMANN, K., WEICHERT, W. & BUTTNER, R. 2021. MSI testing : What's new? What should be considered? *Pathologe*, 42, 110-118.

5.4 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	15. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda® Verfahrensnummer: 2022-08-01-D-839
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib). Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst (1): • <u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC)</u>: LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. • <u>Hepatozelluläres Karzinom (HCC)</u>: LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). • <u>Endometriumkarzinom (EC)</u>: LENVIMA ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium,	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt. Das Anwendungsgebiet dieser Nutzenbewertung von Keytruda® lautet (2): • KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt: [...] fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Endometriumkarzinom betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.35– 44	<u>Anmerkung:</u> Im Teil II seines Berichts Nr. 1443 stellt das IQWiG die von dem Hersteller MSD vorgenommene Ableitung der Zielpopulation für Pembolizumab dar und bewertet diese Vorgehensweise. Auch wenn das IQWiG an einigen Stellen Kritik am Vorgehen des Herstellers äußert, so übernimmt es in seinem Bericht die vom Hersteller angegebene Spanne von 264–1.364 GKV-Patientinnen im Anwendungsgebiet. Aus Sicht von Eisai handelt es sich hierbei um eine Überschätzung der Zielpopulation. <u>Stellungnahme:</u> Im Folgenden wird eine Herangehensweise auf Basis der Inzidenz erläutert, die aus Sicht von Eisai eine angemessenere Berechnung der Zielpopulation darstellt. Die Berechnung teilt sich dabei in die folgenden Schritte auf: <u>1) Prognostizierte Neuerkrankungen im Jahr 2022 in Deutschland</u> Vom Robert Koch Institut (RKI) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) veröffentlichte Daten bilden die	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen <u>Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie</u>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Grundlage zur Ableitung der Zielpopulation. Die vom RKI für Deutschland angegebene Inzidenz für Karzinome des Gebärmutterkörpers (ICD-10 Code C54 und C55) lag 2018 bei 10.860 Frauen (3). Die neusten Daten des ZfKD beziehen sich auf das Jahr 2019 und sehen eine Inzidenz von 11.266 Frauen (4). Basierend auf den vom RKI prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2022 von 10.600 Frauen kann gegenüber dem Jahr 2018 eine insgesamt Änderungsrate von -2,54 % und eine jährliche Änderungsrate von -0,61 % berechnet werden. Auf Grundlage dieser Änderungsrate lässt sich, basierend auf den Daten des ZfKD von 2019, für das Jahr 2022 eine Inzidenz von 11.059 Patientinnen prognostizieren. Diese Inzidenzen umfassen jedoch sowohl ICD-10 Codes C54 als auch C55 (Uterussarkome). Letztere machen laut ZfKD 3,52 % aller Karzinome des Gebärmutterkörpers aus (4), sodass noch 96,48 % der 10.860 bis 11.059 Neuerkrankungen auf das Endometriumkarzinom entfallen; dies ergibt 10.226 bis 10.669 Neuerkrankungen im Jahr 2022.	<u>in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt</u> ca. 230 bis 3 360 Patientinnen Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Dostarlimab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 2. Dezember 2021). Die genannte Spanne beinhaltet sowohl die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl als auch die vom Stellungnehmer angegebene Anzahl von Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Es ist zu berücksichtigen, dass diese Spanne mit Unsicherheit behaftet ist.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>2) Behandlung mit systemischer Therapie und Auftreten von Rezidiven</u> Eine Unterscheidung der Patientinnen in die Gruppe mit niedrigem Risikoprofil (low-risk EC) beziehungsweise hohem Risikoprofil (high-risk EC) ist therapieentscheidend, weswegen die entsprechenden Patientenzahlen separat abgeleitet werden.	

	<i>2a) Patientinnen mit niedrigem Risiko</i> Bei Diagnosestellung befinden sich 80 % der Patientinnen in der Gruppe mit niedrigem Risikoprofil (5). Diese Patientinnen (n = 8.181 bis 8.535) werden operativ und nicht systemisch behandelt. Es ist davon auszugehen, dass ca. 6,4 % dieser Patientinnen ein Rezidiv erleiden (n = 535) (6). Daten des Australian Cancer Survivor Centres gehen von einer Rezidivrate von 5 bis 10 % aus (n = 427 bis 818) (7). Für diese 535 Patientinnen ($n_{\min} = 427$ bis $n_{\max} = 818$) mit Rezidiv sollte als nächste Behandlungsoption nun eine systemische Behandlung angewendet werden, wobei mangels veröffentlichter Evidenz die Annahme getroffen wird, dass alle Patientinnen für eine systemische Therapie infrage kommen, was zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt. Da zu der Frage, wie viele der systemisch behandelten Patientinnen für eine weitere Behandlung in Frage kommen, ebenfalls keine veröffentlichten Zahlen existieren, wird für diese Herleitung angenommen, dass alle oben genannten Patientinnen eine weitere systemische Therapie erhalten. Dementsprechend beziffert sich die Anzahl der Patientinnen mit niedrigem Risiko, die für eine weitere Behandlung infrage kommen, auf 535 Patientinnen ($n_{\min} = 427$ bis $n_{\max} = 818$). <i>2a) Patientinnen mit hohem Risiko</i> Für die 20 % der Patientinnen mit einem hohen Risikoprofil bei Diagnose (n = 2.045 bis 2.134) ist eine systemische Behandlung angezeigt. Wiederum wird davon ausgegangen, dass diese bei allen Patientinnen tatsächlich erfolgt, obwohl dies zu einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation führt. Die Rezidivrate bei Patientinnen mit hohem Risikoprofil liegt bei 40,5 % (6). Dies bedeutet, dass 846 der behandelten Patientinnen mit hohem Risiko ein Rezidiv entwickeln werden. Da es auch für die Patientinnen mit	
--	--	--

hohem Risiko keine veröffentlichten Daten zur Eignung für eine weitere Therapie nach Auftreten eines Rezidivs gibt, wird für diese Herleitung mit allen Patientinnen gerechnet, die theoretisch infrage kommen, was wiederum zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt. Die Anzahl der Patientinnen mit hohem Risiko bei Diagnosestellung, für die eine weitere Behandlung indiziert ist, liegt somit bei 846 ($n_{\min} = 828$ bis $n_{\max} = 864$). Insgesamt kann die Zielpopulation also mit 1.381 Patientinnen, 535 Patientinnen mit niedrigem Risiko und 846 Patientinnen mit hohem Risiko, angegeben werden ($n_{\min} = 1.291$, $n_{\max} = 1.646$). <u>3) Patientinnen mit dMMR</u> Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patientinnen mit MSI-H/dMMR angezeigt. Eisai geht davon aus, dass dieser Anteil bei ungefähr 21 % bis 30 % liegt (8) und leitet daraus eine Zielpopulation von 349 Patientinnen ab ($n_{\min} = 266$, $n_{\max} = 494$). <u>4) GKV-Zielpopulation</u> Der Anteil der GKV-Patienten (inkl. mitversicherter Angehöriger) an der deutschen Gesamtbevölkerung wurde anhand der aktuellen amtlichen Mitgliederstatistik (73.592.619) sowie den aktuellen Bevölkerungszahlen (84.079.811) berechnet. Demnach beträgt dieser für Juni 2022 87,53% (9, 10). Somit beträgt die Zielpopulation in der GKV 308 Personen, mit einer Spannweite der Schätzung von 235 bis 436. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	
---	--

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eisai bittet den G-BA bei der Berechnung der Zielpopulation die oben dargestellte Herangehensweise auf Basis der Inzidenz bei seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen. Aus dieser Berechnung ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 308 Patientinnen ($n_{\min} = 235$, $n_{\max} = 436$) .	

Literaturverzeichnis

1. Eisai. Fachinformation Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand April 2022. Eisai GmbH; 2022.
2. MSD. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (September 2022). 2022.
3. RKI. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V; 2022.
4. ZfKD. C54-C55, Inzidenz (2019). Zentrum für Krebsregisterdaten; 2022.
5. Boer SM, Powell, M.E., Mileskin, L. et al. . Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20 (9):S. 1273-85.
6. Huijgens ANJaM, H.J.M.M. Factors predicting recurrent endometrial cancer. Facts Views Vis Obgyn. 2013; 5(3):S. 179–86.
7. ACSC. Follow-up of survivors of endometrial cancer. Australian Cancer Survivorship Centre; 2018.
8. MSD. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 3B 2022.
9. Destatis. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Statistisches Bundesamt; 2022.
10. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Monatswerte Januar. Stand Oktober 2022. Bundesministerium für Gesundheit; 2022.

5.5 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	09.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometrium-karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, vorbehandelt)
Stellungnahme von	Leevke Posnanski Medac GmbH Theaterstraße 6 22880 Wedel

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Medac GmbH (im Folgenden: medac) plant in den kommenden Jahren das Arzneimittel Jivadco® (Wirkstoff: Trastuzumab duocarmazin) in Deutschland erstmalig in den Verkehr zu bringen. Bislang wird die Zulassung von Trastuzumab duocarmazin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem bzw. inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, geplant. Darüber hinaus zieht medac auch eine Anwendungsgebietserweiterung zur Behandlung des HER2-positiven Endometriumkarzinoms im fortgeschrittenen, vorbehandelten Stadium in Erwägung. Aufgrund der Relevanz von Pembrolizumab als Behandlungsmöglichkeit des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms möchte sich medac am Stellungnahmeprozess für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren beteiligen. Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Pembrolizumab Der G-BA legt als zVT für Pembrolizumab eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Dabei werden die Behandlungsoptionen Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat zur endokrinen Therapie, Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Carboplatin in Kombination Paclitaxel und Paclitaxel (Monotherapie) als systemische Chemotherapien sowie eine Best-Supportive-Care als geeignete Komparatoren erachtet. Die festgelegte zVT entspricht derjenigen im Beschluss zu der Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib zur	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt (D-759). Im entsprechenden Beschluss wurde der Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. In den Augen von medac ist die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib daher als zVT der Pembrolizumab-Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit MSI-H oder dMMR festzulegen. Das Anwendungsgebiet der Kombinationstherapie schließt das der Monotherapie (MSI-H oder dMMR) mit ein, weshalb der medizinische Zusatznutzen der Kombinationstherapie für die Festlegung der zVT besonders hoch zu bewerten ist.	Die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Lenvatinib ist seit dem 26. November 2021 zur Behandlung des Endometriumkarzinoms während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie, d.h. unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status, zugelassen. Mit Beschluss vom 7. Juli 2022 stellte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Doxorubicin oder Paclitaxel im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Bei der Wirkstoffkombination Pembrolizumab + Lenvatinib handelt es sich um eine noch recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Lenvatinib wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Insgesamt wird vom G-BA für den vorliegenden Beschluss eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden eine endokrine Therapie mit den Wirkstoffen Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie eine systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann, mit Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Paclitaxel (Monotherapie) sowie Carboplatin in Kombination Paclitaxel und eine Best-Supportive-Care alleine als geeignete Komparatoren erachtet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen und klinische Stellung von Pembrolizumab Die vom pU, der MSD Sharp & Dohme GmbH, vorgelegten Daten sind der Beurteilung des IQWiG nach nicht für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Aus Sicht von medac sind die vom pU dargestellten naiven indirekten Vergleiche durchaus dazu geeignet, den klinischen Stellenwert von Pembrolizumab zu bestätigen. Insbesondere im Gesamtüberleben zeigen sich große Vorteile, die den medizinischen Zusatznutzen begründen können. Die beobachteten Effekte liegen zudem in der Größenordnung eines „dramatischen Effektes“. Damit ist medac der Auffassung, dass für Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gerechtfertigt wäre. Die Einschätzung zum hohen medizinischen Nutzen von Pembrolizumab wird durch die kürzlich aktualisierte S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom gestützt. In dieser wird mit starkem Konsens eine Immuntherapie mit Pembrolizumab für die Behandlung von Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder dMMR nach einer Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie explizit empfohlen [1].	<u>Bewertung:</u> Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. <i>Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Objektive Ansprechrare vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 stellt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend dar. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um naive Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Es liegen zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2022): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom: Langversion 2.0 – September 2022. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Pembrolizumab ist u. a. zugelassen für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Das IQWiG erachtet einen Zusatznutzen als nicht belegt, wobei die vorgelegte Studie KEYNOTE 158 sowie die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme als nicht verwertbar eingestuft werden. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Nutzenbewertung sollten Besonderheiten der Therapiesituationen berücksichtigen Durch die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtete Behandlung bieten sich für Patient:innen mit MSI-H bzw. dMMR Tumoren neue Therapieoptionen bei einem hohen ungedeckten medizinischer Bedarf. Dabei ist festzustellen, dass es sich bei dem zu bewertenden Anwendungsgebiet um eine besondere Therapiesituation handelt, die eines angemessenen Umgangs in der Studiendurchführung und Bewertung bedarf. Für die Durchführung von klinischen Studien werden daher Studiendesigns konzipiert und im Rahmen der Zulassung	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
herangezogen, die solchen besonderen Therapiesituationen mit kleinen Patientengruppen gerecht werden. Hingegen zeigt die vorliegende Nutzenbewertung zugleich, dass im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung pauschale Bewertungsmaßstäbe für alle Therapiesituationen angesetzt werden. Nach Auffassung des vfa sollte die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Therapiesituation bzw. dafür konzipierten Studienkonzepte vorgenommen werden. Hier gilt es, einen angemessenen methodischen Umgang zu finden, der den Herausforderungen des medizinischen Fortschritts in der Präzisionsonkologie gerecht wird.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) e.V.

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab, Endometriumkarzinom
Stellungnahme von	DGGG, DGHO, NOGGO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Endometriumkarzinoms. Pembrolizumab wird als Monotherapie angewendet bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. <i>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine</td><td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td></tr> </tbody> </table>				Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Keine	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
Subgruppen	ZVT	pU				IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
Keine	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt																

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie Unsere Anmerkungen sind: • Die zweckmäßige Therapie entspricht nicht dem Stand des Wissens. Zum Standard gehören jetzt ○ Pembrolizumab / Lenvatinib, unabhängig vom MSI-Status ○ Dostarlimab Monotherapie bei MSI-H/dMMR. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 158, eine offene, einarmige Multikohortenstudie zur Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Pat. mit unterschiedlichen soliden Tumoren und Nachweis von MSI-H/dMMR. Die Kohorte beim Endometriumkarzinom umfasst 94 Pat. • Pembrolizumab führte zu einer Ansprechrate von 50%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 13,1 Monaten und einer Gesamtüberlebensrate nach 54 Monaten von 55,3%. Die Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse einer Monochemotherapie. • Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab in KEYNOTE 158 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag in der Gesamtstudie bei 6,6%.	

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab für die Gesamtheit der Entitäten aus der Studie KEYNOTE 158 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Platin-haltiger Chemotherapie haben wir jetzt drei Therapiemöglichkeiten: - Dostarlimab Monotherapie bei MSI-H/dMMR - Pembrolizumab Monotherapie bei MSI-H/dMMR - Pembrolizumab / Lenvatinib unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status. Die Entscheidung zwischen Mono- oder Kombinationstherapie wird sich vor allem am Nebenwirkungsprofil orientieren.	
2. Einleitung Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlungsstandards in der Erstlinie des rezidierten oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (Stadium III/IV) sind die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder die zytostatische Monotherapie [2-4]. Neuer Behandlungsstandard bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidatinnen für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind, ist die Therapie mit Pembrolizumab + Lenvatinib [5], unabhängig von dem Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H). In der Zulassungsstudie KEYNOTE 755 führte Pembrolizumab + Lenvatinib versus Chemotherapie (Doxorubicin oder Paclitaxel) zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren. Die hohe Rate belastender Nebenwirkungen macht ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement mit häufigen Patientenkontakten erforderlich. Diese Erweiterung der therapeutischen Optionen basierte auf der Zulassung von Dostarlimab als erstem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) im Progress während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie [6]. Weitere Optionen sind die systemische Chemotherapie (Platinderivate, Taxane u. a.) und auch die palliative endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Gewebetypen (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Aromatasehemmer) [2-4]. Daten zu Pembrolizumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom nach mindestens einer Vortherapie in der palliativen Situation							
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Marabelle et al., 2020 [7] Maio et al., 2022 [8] Dossier	rezidiert / refraktär dMMR/M SI-H	-	Pembrolizumab	94	50 ⁶	13,1	n.e. ⁸
Oaknin et al., [6]	rezidiert / refraktär dMMR/M SI-H	-	Dostarlimab	129	37,2	5,6	n. e.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Makker et al., 2022 [5]	rezidiert, nach platinhaltiger Chemotherapie	Doxorubicin oder Paclitaxel	Pembrolizumab + Lenvatinib	82 7	14,7 31,9	vs	3,8 7,2	vs	11,0 18,3	vs	
										0,56 ⁷	0,62
										p < 0,001	p < 0,001

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für neue Therapie**; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Das ist aktuell nicht mehr korrekt. Standard ist Pembrolizumab / Lenvatinib geworden. Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung des G-BA erhielt diese Kombination die Festlegung „Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen“.	Die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Lenvatinib ist seit dem 26. November 2021 zur Behandlung des Endometriumkarzinoms während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie, d.h. unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status, zugelassen. Mit Beschluss vom 7. Juli 2022 stellte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Doxorubicin oder Paclitaxel im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Bei der Wirkstoffkombination Pembrolizumab + Lenvatinib handelt es sich um eine noch recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Lenvatinib wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Insgesamt wird vom G-BA für den vorliegenden Beschluss eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden eine endokrine Therapie mit den Wirkstoffen Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie eine systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann, mit Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Paclitaxel (Monotherapie) sowie Carboplatin in Kombination Paclitaxel und eine Best-Supportive-Care alleine als geeignete Komparatoren erachtet.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 158, eine internationale, Phase II- Multikohortenstudie. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Datenschnitt für das Dossier war der 15. Oktober 2021. Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von KEYNOTE 158 mit den Daten des Chemotherapie-Kontrollarms von KEYNOTE 775.	<u>Datenbasis</u> Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die Studie KEYNOTE 158, in der vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren eingeschlossen wurden.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer zudem eine gepoolte Analyse der Ergebnisse der einarmigen Studien KEYNOTE 158 und NCT02899793 im nicht-adjustierten indirekten Vergleich zu den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 775 ein. Die gepoolte Analyse der einarmigen Studien im nicht-adjustierten indirekten Vergleich zu den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 775 wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da dieser Vergleich aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet ist und keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs darstellt.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit rezidiviertem/refraktären Endometriumkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.	Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht, die Überlebensrate lag nach 54 Monaten bei 55,3%.	Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Objektive Ansprechrate vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 stellt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend dar. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um naive Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Es liegen zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Endpunkt von KEYNOTE 158. Der Median lag bei 13,1 Monaten. Die Ansprechrate betrug 50%.	Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Objektive Ansprechrate vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		KEYNOTE 158 stellt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend dar. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um naive Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Es liegen zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. Veränderungen sind nur im intraindividuellen Vergleich gegenüber dem Ausgangsbefund beurteilbar. Hier deutet sich eine Verbesserung bei der Symptomskala Schmerzen an.	Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Objektive Ansprechrate vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 stellt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend dar. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um naive Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Es liegen zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen In der Gesamtstudie KEYNOTE 158 mit 351 Patientinnen und Patienten (Pat.) lag die Rate von Nebenwirkungen bei 64,7%, im CTCAE Grad 3/4 bei 12,0%. 3 Pat. verstarben an Myokarditis, Pneumonie bzw. Guillain-Barré-Syndrom. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Pruritus, Fatigue, Diarrhoe und Arthralgie, Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 6,6%.	Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Objektive Ansprechrate vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		KEYNOTE 158 stellt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend dar. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um naive Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Es liegen zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Das Fazit ist: Da für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 [9]. ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: 3	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens In den letzten Jahren gab es deutliche Fortschritte in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms, vor allem durch die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das bedeutet, dass Pembrolizumab zum jetzigen Zeitpunkt in der Versorgung nicht mehr gegenüber Formen der zytostatischen oder	Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der endokrinen, sondern der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren verglichen werden muss. <u>Vergleichstherapie</u> Der pharmazeutische Unternehmer nimmt einen indirekten Vergleich mit dem Chemotherapie-Kontrollarm aus der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab / Lenvatinib vor. Das ist aus historischer Sicht und aus Sicht des pU nachvollziehbar, entspricht aber nicht mehr der aktuellen Entscheidungssituation in der Versorgung. Die Wirksamkeit der konventionellen Chemotherapie beim fortgeschrittenen und rezidierten Endometriumkarzinom ist insgesamt als sehr limitiert zu betrachten, zusätzlich beeinflussen die Nebenwirkungen, wie Alopezie und Polyneuropathie die Lebensqualität der Patientinnen signifikant. <u>Nebenwirkungen</u> Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von Pembrolizumab. Allerdings ist darauf	jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, nicht belegt ist.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hinzuweisen, dass die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse in KEYNOTE 775 im Chemotherapie-Kontrollarm bei 72,7% und unter Pembrolizumab / Lenvatinib bei 88,9% lag. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Platin-haltiger Chemotherapie sollten den Patientinnen grundsätzlich die immunologischen Therapiemöglichkeiten angeboten werden: - Dostarlimab Monotherapie bei MSI-H/dMMR - Pembrolizumab Monotherapie bei MSI-H/dMMR - Pembrolizumab / Lenvatinib unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status. Die Entscheidung zwischen Mono- oder Kombinationstherapie sollte sich vor allem am Nebenwirkungsprofil, aber auch an klinischen und tumorbiologischen Parametern orientieren.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Abruf 5.10.21).
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al.: ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 31:12-39, 2021. DOI: [10.1136/ijgc-2020-002230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230)
4. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol 38:3841-3850, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01076](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01076)
5. [Makker V, Colombo N, Casado Herráez AC et al.:](#) Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. [N Engl J med 386:437-448, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330](#)
6. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al.: Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial. JAMA Oncology 6: 1766-1772, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.4515](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4515)
7. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 38:1-10, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105)
8. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L et al.: Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. Ann Oncol 33:929-938, 2022. DOI: [0.1016/j.annonc.2022.05.519](https://doi.org/0.1016/j.annonc.2022.05.519)
9. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-294-1>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

**hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D-838; D-839; D-840; D-841;
D-842)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Dezember 2022
von 15:15 Uhr bis 16:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Steck
Herr Dr. Gürlevik
Herr Wiefarn
Frau Rettelbach

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

Herr PD Dr. Thuss-Patience
Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Vogel
Herr Prof. Dr. Möhler

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Köln (Institut für Pathologie):**

Herr Prof. Dr. Büttner

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Sehouli (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO):**

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Hecker
Frau Stein

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Rämsch
Frau Wagenschieber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Knöhr
Herr Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Schefe
Frau Dr. Lutter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes
Herr Dr. Lauenstein

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer letzten Anhörung heute im Unterausschuss Arzneimittel, die zugleich die sportlichste wird! Wir haben fünf verschiedene neue Anwendungsgebiete von Pembrolizumab, über die wir uns unterhalten wollen. Ich werde die einzelnen Anwendungsgebiete jeweils getrennt aufrufen, weil man dann systematischer und vernünftiger diskutieren kann. Ich will zunächst die Formalia abhandeln. Wir sprechen über Pembrolizumab D-838 Kolorektalkarzinom, D-839 Endometriumkarzinom, D-840 Magenkarzinom, D-841 Dünndarmkarzinom und D-842 biliäres Karzinom. Wir haben zu den einzelnen Teilen des Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG vom 24.10.2022 eine Reihe von Stellungnahmen bekommen, die ich bei den jeweiligen Einzeldossiers aufrufe.

Für die heutige Anhörung haben wir verschiedene Anmeldungen erhalten. Ich frage zu Beginn die Anwesenheit gesammelt ab, damit wir dem Wortprotokoll Genüge tun. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für MSD Sharp & Dohme, sind wie bei den beiden vorherigen Anhörungen Frau Rettelbach, Frau Dr. Steck, Herr Dr. Gürlevik und Herr Wiefarn zugeschaltet, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Privatdozent Dr. Thuss-Patience und Herr Professor Dr. Arnold, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Vogel und Herr Professor Dr. Möhler, für das Institut für Pathologie vom Universitätsklinikum Köln Herr Professor Dr. Büttner – Herr Professor Dr. Sehoulis von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ist nicht eingeloggt –

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diesen Part übernimmt Herr Dr. Grabowski!)

– okay –, von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Herr Dr. Grabowski, für Amgen Herr Dr. Hecker und Frau Stein, für Lilly Frau Rämisch und Frau Wagenschieber, für Eisai Frau Knöhr und Herr Mehlig, für GlaxoSmithKline Herr Dr. Scheff und Frau Dr. Lutter, für Medac Herr Dr. Johannes und Herr Dr. Lauenstein sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch ein klinischer Experte oder anderer Stellungnehmer eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann beginne ich mit dem Dossier 838, Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach Kombinationstherapie. Hier haben Stellungnahmen abgegeben der pharmazeutische Unternehmer, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Lilly, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie das Institut von Herrn Professor Dr. Büttner. – Wer beginnt für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Rettelbach, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, an dieser Stelle auf unsere Sicht der Dinge einzugehen, und zwar für alle Teilanwendungsgebiete. Ich möchte Ihnen unser Kollegium vorstellen. Herr Wiefarn, HTA, hat das Dossier erstellt. Frau Steck leitet bei uns im Bereich Market Access Onkologie das Team unter anderem in dieser Indikation. Herr Gürlevik ist der Kollege von Medical Affairs, der unter anderem für MSI-high zuständig ist. Mein Name ist Anja Rettelbach. Ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Sie haben es eingangs gesagt: Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab wurde mit der Zulassung bei vorbehandelten Erwachsenen um fünf solide Tumore mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität, kurz MSI-high, oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz, dMMR, erweitert. Grundlage sind die Phase-II-Studie KEYNOTE 164 und die Basketstudie KEYNOTE 158; letztere wurde tumorentitätenübergreifend und biomarkerbasiert aufgesetzt.

Leider sieht die frühe Nutzenbewertung noch keine Regelung für diese tumorübergreifenden biomarkerbasierten Zulassungen vor und erfordert bislang die Betrachtung der Tumorentitäten klassisch als eigenständige Teilanwendungsgebiete. Das stellte uns vor große Herausforderungen. MSD hat die Daten im Dossier bestmöglich aufgearbeitet und die methodischen Vorgaben umgesetzt. Für das Teilanwendungsgebiet der Behandlung des Magenkarzinoms bei Tumoren mit MSI-high oder mit einem dMMR nach einer vorhergehenden Therapie wird die bestverfügbare Evidenz sogar durch die direkt vergleichende RCT KEYNOTE 061 abgebildet. Für alle weiteren Teilanwendungsgebiete wird die bestverfügbare Evidenz durch naive indirekte Vergleiche bzw. adjustierte indirekte Vergleiche abgebildet.

Trotz der methodischen Herausforderungen sind die Ergebnisse herausragend, und zwar über alle Teilanwendungsgebiete hinweg homogen. Für alle Teilanwendungsgebiete zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Die Verringerung des Sterberisikos der Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt werden, liegt im Vergleich zu den Patienten, die mit einer jeweiligen zVT behandelt wurden, zwischen 46 und 84 Prozent. Wenn die mediane Überlebenszeit unter Pembrolizumab bereits erreicht wurde, liegen sie zwischen circa 20 und 40 Monaten, also mehreren Jahren. Für bereits vorbehandelte Patienten im metastasierten Setting sind solche Ergebnisse bisher noch nicht dagewesen. Bei den üblichen Chemotherapien, die wir als zVT abgebildet haben, sind die medianen Überlebenszeiten häufig im einstelligen Bereich.

In sechs von sieben Analysen im Gesamtüberleben liegen die Effektstärken in der Ausmaßkategorie „erheblich“. Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorhergehenden systematischen Therapien sowie bei Patienten mit Dünndarmkarzinom liegt der Vorteil von Pembrolizumab gegenüber der zVT im Gesamtüberleben sogar im Bereich eines dramatischen Effekts.

Insgesamt ist das für alle fünf Teilanwendungsgebiete beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem bekannten Sicherheitsprofil vergleichbar. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale detektiert. Eine gesamtheitliche Betrachtung aller Aspekte und Ergebnisse rechtfertigt aus unserer Sicht sowohl im Einzelnen als auch tumorübergreifend einen Zusatznutzen für Patienten mit MSI-high- oder dMMR-Tumoren nach Vortherapie.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wie Sie gemerkt haben, ist das ein Eingangsstatement über alle Tumorentitäten hinweg. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rettelbach. – Weil ich unterschiedliche Fragen habe, werde ich versuchen, mich an den einzelnen Indikationen entlangzuhangeln. Ich lasse jedoch jedem die Freiheit, auch übergreifend Stellung zu nehmen. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker. In der schriftlichen Stellungnahme der Kliniker zum Kolorektalkarzinom gibt es den Hinweis, dass die Therapie mit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab als eine relevante Therapie in der Versorgungsrealität anzusehen sei. Welchen Stellenwert messen Sie den Immuncheckpointinhibitoren und insbesondere der Pembrolizumab-Monotherapie in der Therapie des Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität bei? Kann man da ein Rangverhältnis definieren, oder wie könnte man das einordnen? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich anfangen und mich aus der Deckung herausrauen. – Ja, wir sehen es auch so, dass es eine hohe Stabilität dieses Biomarkers in Bezug auf die Wirksamkeit von Immuncheckpointinhibitoren gibt. Konkret – wir haben es hier öfter diskutiert –: Wir haben Biomarker, die eine hohe prädiktive Funktion haben, und andere, die das nicht haben. Wir haben es beispielsweise bei NTRK-Inhibitoren diskutiert. Bei Larotrectinib war es das große Thema. Wir hatten den Eindruck, dass die Wirksamkeit über verschiedene Entitäten funktioniert, allerdings mit deutlich kleineren Patientenzahlen. Auf der völlig anderen Seite haben wir BRAF-Inhibitoren. Bei BRAF-Inhibitoren sehen wir Wirksamkeiten von 10 Prozent bei bestimmten Entitäten und über 90 Prozent bei Krankheiten

wie der Haarzellleukämie. Da ist es eine völlig andere Situation. Insofern kann man nach wie vor rechtfertigen, sich einzelne Marker im Kontext der jeweiligen Krankheit anzusehen.

Das macht jetzt den Bogen. Wir sehen bei den heutigen fünf Entitäten unterschiedliche Ergebnislagen, nicht so sehr, was die Wirksamkeit angeht. Die Ansprechraten liegen überall zwischen 40 und 60 Prozent. Das ist ein stabiler Marker. Aber das Umfeld ist unterschiedlich. Da sind kolorektales Karzinom, biliäres Karzinom, Dünndarmkarzinom, nachher Endometriumkarzinom etwas unterschiedlich. Deswegen haben wir deutlich gesagt: Wir haben die Situation, dass wir mit Nivolumab/Ipilimumab eine zugelassene Kombination haben. Wir haben in diesem Kontext mit Ihnen diskutiert, dass das hochwirksam, aber relativ nebenwirkungsbelastet ist und dass wir durch die Zugabe eines CTLA-4-Inhibitors, also Ipilimumab, mehr immunvermittelte Phänomene als Nebenwirkung haben. Ich würde behaupten, wir können das nicht miteinander vergleichen. Wir haben zwei zugelassene Substanzen. Wir würden im Moment so vorgehen, dass wir mit dem Patienten diskutieren: Wie aggressiv müssen wir behandeln? Gibt es eine Vorgeschichte? Wie belastbar ist der Patient? Was würde nach seiner Vorgeschichte am Ehesten für den Patienten aushaltbar sein? Direkte Wirksamkeitsvergleiche traue ich mich nicht zu machen. Ich weiß nicht, ob man sich das bei Asklepios in Hamburg traut, Dirk Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich würde es auch so einschätzen. Wir haben insgesamt die klinische Situation, eine Missmanagement-Reparatur-Situation, weil Patienten mit dieser molekularen Aberration bereits in der ersten Linie mit einem Checkpointinhibitor als Monotherapie behandelt werden sollten. Das heißt, die therapeutische Situation des Einsatzes der zweiten oder gar der dritten Behandlungslinie ist relevant für Patienten, die in der ersten Behandlungslinie nicht adäquat behandelt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. – Weitere Einschätzungen? – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielen Dank. – Auch ich kann mich den Kollegen nur anschließen. Insgesamt ist der Marker für die Mikrosatelliten-Instabilität einer der besten Marker, um unsere Patienten zu selektionieren. Gerade durch die genetische Instabilität dieser Tumoren ist das Immunsystem ideal angeschaltet und kann dadurch die Tumoren zerstören. Langfristig profitieren die Patienten durch das hochsignifikante Überleben. Aus dieser Sicht haben diese Patienten, egal ob sie kolorektales, biliäres oder Dünndarmkarzinom haben, einen exzellenten Überlebensvorteil, was wir bei entsprechender klassischer Chemotherapie nicht sehen. Insofern ist von unserer Seite ganz entscheidend für unsere Patienten, dass wir diese Substanzen verfügbar haben. Ich kann nur befürworten, was wir gemeinsam in unserer Stellungnahme geschrieben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Weitere Aussagen dazu? – Fragen seitens der Bänke? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine übergreifende Frage zum Kolorektalkarzinom und zum Endometriumkarzinom. Seitens der Fachgesellschaft, von Ihnen, wurde kritisiert, dass wir die Checkpointinhibitoren, das Nivolumab und das Ipilimumab bzw. das Dostarlimab, im Rahmen der zVT nicht als Option bestimmt haben, obwohl die Wirkstoffe eine explizite Zulassung für die Behandlung von Patienten mit MSI-high haben. Da würde mich konkret interessieren, wie der Stellenwert dieser Substanzen in den beiden Anwendungsgebieten ist bzw. ob die Patienten schon jetzt regelhaft auf diesen Status geprüft werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben es in den letzten Jahren für die beiden Entitäten, die Sie genannt haben, regelhaft hineingeschrieben. Deswegen haben wir uns getraut, zu sagen: Auch wenn die vorherigen Daten, die Sie erwähnt haben, Herr Jantschak, nicht auf Phase-III-Studien beruhten, sind wir doch so überzeugt von der Wirksamkeit, dass wir das

heute mit als Standard definieren. Wenn wird nun den Zusatznutzen bewerten, geht es darum, dass wir das im Vergleich zu dem bisherigen Standard so sehen. Dostarlimab war beim Endometriumkarzinom sehr schnell. Darauf kommen wir vielleicht nachher noch. Auch beim Kolorektalkarzinom haben wir schon eine Zulassung. Deswegen halten wir es für richtig, das zu tun. Sie haben den Luxus, Professor Büttner aus der Pathologie hier zu haben, der diese Analyse macht. Vielleicht kann man ihn aus der Reserve locken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Zunächst hat sich Herr Möhler gemeldet.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich möchte betonen: Wir haben es hier mit Familien und genetischer Vererbung zu tun. Ganz häufig sind es die sogenannten Lynch-Syndrome, Familien, wo Ovarialkarzinome oder auch Kolon- oder andere Tumorentitäten vorkommen. Insofern ist die Mikrosatelliten-Instabilität für uns zum Beispiel in den Krebszentren ein Standard, was durch die Zertifizierung abgefragt wird. Dann haben wir automatisch die Familien gescreent und haben eine klar definierte Patientenpopulation, die wir entsprechend charakterisieren und dann behandeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Büttner, bitte.

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Vielen Dank, dass ich hier Stellung nehmen darf. – Ich würde meinem Vorredner ein bisschen widersprechen. Beim kolorektalen Karzinom haben wir in Deutschland 14 Prozent von Tumoren mit Instabilität. Von denen sind höchstens 1 Prozent, also 1/14, erbliche Patienten, die von Ihnen angesprochenen Lynch-Patienten. Früher hat man von erblichem, nichtpolypösem Kolonkarzinom gesprochen. Die Masse der Patienten weist sporadische Mikrosatelliten-Instabilitäten auf, die auf einer altersassoziierten Promotor-Hypermethylierung eines Mismatch-Gens, MLH1, beruhen. Es ist ein klassischer altersassoziiertes Tumor, ein hochgradig instabiles Karzinom, in der Masse der Patienten. Hier füllt die Therapie mit den Immuncheckpointinhibitoren ein echtes Medical Need aus, weil wir für diese Patientinnen – der Großteil sind Frauen – mit Kolonkarzinom eine gute weitere Therapieoption haben. Beim Endometriumkarzinom hat sich die Testsituation, die eben angesprochen wurde, deutlich verbessert. Wir brauchen den Mikrosatelliten-Status für die Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach der neuen S3-Leitlinie in Low Grade, intermediäres und hohes Risiko. Da bin ich einigermaßen optimistisch, dass flächendeckend getestet wird. In vielen der anderen Indikationen, über die wir heute sprechen, haben wir das Problem kleiner Biopsien. Es wird zu wenig getestet, muss man sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Büttner. – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank. – Ich wollte zum Endometriumkarzinom ergänzen, dass wir eine steigende Tendenz sehen, was die Testung angeht. In der Rezidivsituation ist es fast ein Standard geworden, da die therapeutische Entscheidung davon abhängt. Durch die Veränderung der S3-Leitlinie wird die Testung zunehmend Richtung Erstdiagnose durchgeführt. Davon hängt im Prinzip die Therapie ab. Wir haben die unterschiedlichen Subtypen, wie bereits erwähnt worden ist. Die Testung nimmt also zu. In der Rezidivsituation ist sie im Prinzip schon jetzt enthalten, zumindest in den großen Zentren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grabowski. – Da wir gerade beim Endometriumkarzinom sind, möchte ich eine Frage anschließen. In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, Herr Wörmann, dass Pembrolizumab zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr mit einer zytostatischen oder endokrinen sondern gegenüber einer Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren verglichen werden müsste, weil das der adäquate Therapiestandard sei. Vielleicht können Sie dazu noch zwei, drei Takte sagen. Dann hätten wir auch diese offene Frage abgearbeitet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache es etwas schematisch. Wir haben heute zwei Erkrankungen zu diskutieren, bei denen wir einen Standard mit Immuncheckpointinhibitoren haben. Das ist Kolorektal- und Endometriumkarzinom. Wir haben drei, wo wir das bisher

nicht als Standard haben. Die zweite Erkrankung außer dem kolorektalen Karzinom ist das Endometriumkarzinom, wo wir jetzt sogar drei zugelassene Möglichkeiten haben. Wir haben Dostarlimab als Immuncheckpointinhibitor, wir haben Pembrolizumab plus Lenvatinib, und wir haben das Pembrolizumab als Monotherapie. Das heißt, wir haben drei Optionen. Es ist genau so, wie ich es vorhin in meiner Antwort schon versucht habe zu erklären. Wie entscheidet der Kliniker? Im Moment geht es vor allem nach den Nebenwirkungen. Wenn man jüngeren Patientinnen und Patienten, die zusätzlich deutlich steigenden Nebenwirkungen mit der Kombination mit Lenvatinib zumuten kann, dann ist das einer der Standards. Herr Grabowski darf mir gleich widersprechen. Wenn das nicht infrage kommt, haben wir mit Dostarlimab und Pembrolizumab jetzt zwei konkurrierende, sich aber nur im indirekten Vergleich gegenüberstehende Immuncheckpointinhibitoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Grabowski, Widerspruch, Zustimmung, freudiger Applaus?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Wir haben tatsächlich diese zwei Möglichkeiten. Wir haben keinen direkten Vergleich. Beide Optionen stehen zur Verfügung, eine ist MSI-Status-gebunden. Welche Substanz wir aussuchen, hängt vom Nebenwirkungsprofil ab. Bezüglich des Biomarkerstatus ist nicht eindeutig, welchen Einfluss das am Ende auf die Wirkung der Substanzen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grabowski. – Frau Ludwig, GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Ich habe eine Frage bezüglich des Endometriumkarzinoms. Es ist vielleicht auch übergreifend interessant. Inwieweit tritt eine Veränderung des MSI-high- und des dMMR-Status gleichzeitig auf? Oder sind es unterschiedliche Dinge? Tritt es immer gleichzeitig auf oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Büttner, bitte.

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Vielen Dank für die Frage. Im Grunde ist es eine Medaille mit zwei Seiten. Wir schauen auf dieselbe Medaille. Bei erwachsenen Patienten haben wir im Wesentlichen vier Enzyme, die für die DNA-Reparatur des sogenannten Mikrosatelliten-Systems wichtig sind. Wenn eines davon ausfällt, bricht der Gesamtkomplex zusammen, und es entsteht ein funktioneller Status; der heißt Mikrosatelliten-Instabilität oder ein hochgradiger DNA-Reparatur-Defekt. Früher haben wir genetisch getestet, durch PCRs die sogenannten Mikrosatelliten untersucht. Wenn sie im Tumor verändert waren, haben wir von einer hohen Mikrosatelliten-Instabilität gesprochen. Heute gibt es zuverlässige Antikörper, sodass wir direkt nach den Eiweißen, die diese Reparatur durchführen, schauen können, ob alle da sind oder ob es irgendwo einen Verlust gibt. Deswegen ist die Diagnostik zuverlässiger geworden, als sie noch vor 20 Jahren war. Wir kommen auch mit kleinen Biopsien aus. Im Grunde reichen 20, 30 Tumorzellen. Dann sieht man in der Immunhistochemie sofort, dass ein Defekt da ist. Dann nennen wir es Defekt im Mismatch-Reparatur-Protein. Wenn man es molekularpathologisch getestet hat, nennt man es MSI-high. Das ist praktisch das Gleiche.

Wenn ein Pathologe bei einer Biopsie einen Defekt testet und das Mismatch-Reparatur-Protein MLH1 involviert ist, dann gibt es zwei Möglichkeiten. Es könnte ein genetischer Defekt sein, wie er eben von Herrn Möhler angesprochen worden ist, Lynch-Syndrom, oder es könnte ein altersassoziiertes, sporadisches Ausschalten von MLH1 sein, was nichts mit Genetik zu tun hat. Das ist die Masse der Patienten. Auch da gibt es funktionelle Tests. Das kann man in einem zweiten Schritt durch die Untersuchung des MLH1-Gens eindeutig bestimmen: Liegt ein genetischer Defekt vor, oder ist es – was üblich ist – in der Tumorgenese erworben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Büttner. – Frau Ludwig, Ihre Frage ist beantwortet? – Sie haben eine weitere Frage.

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Ich habe noch eine Frage zur zVT beim Endometriumkarzinom. Herr Wörmann, Sie haben gerade zur zVT ausgeführt, dass sich das geändert hat. Das ist alles nicht sehr lange her. Noch vor einem halben Jahr hatten wir noch Pembrolizumab und

Lenvatinib in der mündlichen Anhörung. Da war die zVT noch ganz anders bestimmt. Inwieweit ist in die Kliniken tatsächlich durchgedrungen, dass jetzt deutlich mehr Pembrolizumab und Lenvatinib oder auch die anderen Optionen eingesetzt werden und nicht mehr die bisherigen Standardchemotherapien? Inwieweit ist das schon umgesetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe noch keine Zahlen. Wir hatten hier zwei Diskussionen. Die eine ist, was die Wirksamkeit angeht. Die Besonderheit bei den Immuncheckpointinhibitoren ist, dass es Plateaus zu geben scheint, während die Chemotherapien sozusagen als Strich langsam auf null heruntergehen. Wir sehen kein Plateau in der Überlebenszeit. Das ist überzeugend.

Der zweite Punkt, den wir gesehen haben, war: Gegenüber der Chemotherapie sind die Immuncheckpointinhibitoren deutlich besser verträglich. Ich kann nicht sagen, dass Pembrolizumab besser als Dostarlimab verträglich wäre, nicht weil ich hier keinen von den anwesenden Pharmafirmen verärgern will, sondern es gibt dazu keine vergleichenden Studien. Aber es ist deutlich besser verträglich als eine Mono- oder eine Kombinationschemotherapie. Zahlen habe ich bisher nicht. Aber wir haben uns in den Leitlinien jeweils dazu entschieden, das so zu machen. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie hat es in ihre Empfehlungen aufgenommen. Genauer kann ich es nicht präzisieren. Aber das ist für uns ein so deutlicher Schritt nach vorne, dass wir merken, dass es ankommt. Herr Büttner hat schon darauf hingewiesen. Er hat das Gefühl, dass die Zahlen gerade beim Endometriumkarzinom ansteigen, was die Testung angeht. Ich glaube, es ist in der Versorgung breit angekommen. Herr Grabowski hat gerade von der Tagung der NOGGO gesprochen, wo sich die Arbeitsgruppe getroffen hat. Vielleicht mag er sich noch dazu äußern, welchen Eindruck er von der Versorgung hat.

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

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank. – Es ist tatsächlich die Realität, dass wir diese Substanzen heutzutage in der entsprechenden klinischen Zulassung einsetzen. Das ist schon durchgedrungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, Sie haben eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Vielen Dank. – In der Leitlinie ist bei MSI-high nicht die Pembrolizumab/Lenvatinib-Kombination empfohlen, sondern nur Dostarlimab mono bzw. schon Pembrolizumab mono, um das es hier geht. Die Kombination Pembrolizumab/Lenvatinib ist nicht bei Mikrosatelliten-Instabilität aufgeführt. In Ihrer Stellungnahme ist das ein bisschen anders. Vielleicht können Sie sich dazu kurz äußern.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie das so präzisiert haben. Die Gruppe der Instabilen ist umfasst, wenn wir alle da drin haben. Die Zulassung ist nicht so eng gewesen. Die AWMF-Leitlinien müssen formal nur alle fünf Jahre erneuert werden. Wenn eine Zulassung da ist und wir sehen, dass es überzeugende Ergebnisse gibt, passen wir uns schon daran an. Es ist nicht so, dass wir eine Patientin fünf Jahre lang nicht behandeln können, weil die Leitlinie noch nicht aktualisiert worden ist. Ich freue mich, dass Sie die Leitlinien so sorgfältig lesen. Aber wir müssen uns schon an den Zulassungen und an den Daten orientieren.

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

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank. – Frau Ludwig hat genau das gefragt, was auch ich fragen wollte: Wie sind die Checkpointinhibitoren beim Endometriumkarzinom in der Versorgung angekommen? Sie haben gesagt, es wird in der Praxis breit eingesetzt. Ich habe das so mitgenommen, dass auch Pembrolizumab und Lenvatinib eingesetzt werden, was auch für die Instabilität zugelassen ist, aber nicht spezifisch dafür. Dazu hätte ich eine ganz kurze

Nachfrage. Lenvatinib hat auch Nebenwirkungen. Wir haben gerade gehört, wie gut die Patienten mit MSI-high auf Checkpointinhibitoren wegen der Instabilität im Immunsystem ansprechen. Warum gibt man dann eine Kombi, wo Lenvatinib obendrauf, on top gegeben wird, was, wie ich vermute, toxischer ist als die Monotherapie? Es gibt keinen direkten Vergleich, aber ich gehe davon aus.

Sie haben gesagt, es ist breit angekommen. Ich weiß, Sie haben keine Zahlen. Aber können Sie ungefähr sagen, in welcher Größenordnung das ist? Wird ein Viertel damit behandelt, die Hälfte, drei Viertel, als Orientierung für uns? Das betrifft das Endometriumkarzinom. Die gleiche Frage habe ich zum Stellenwert von Nivolumab und Ipilimumab beim Kolorektalkarzinom. Können Sie da so ungefähr sagen, in welcher Größenordnung, grob geschätzt, das liegt? Mir ist schon klar, es wird nicht systematisch erhoben, wenn Sie keine Register zur Verfügung haben. Sind es 10 Prozent, 50, 70 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte antworten? – Der Andrang ist riesengroß. Die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft in Gestalt von Herrn Grabowski, bitte schön.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank für die Frage. Zu der ersten Frage Kombination vs. Monotherapie: Wir haben keinen direkten Vergleich in der Gruppe MSI-high zwischen Mono- und Kombinationstherapie. Der Vorteil der Monotherapie kann nicht eindeutig beziffert werden. Die Entscheidung wird im Prinzip nach Nebenwirkungsprofil, Allgemeinzustand der Patienten, Nebenerkrankung getroffen.

Zu dem Einsatz von neuen Therapien. Es ist bereits erwähnt worden, mit den neuen Therapien haben wir ein positives Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den Chemotherapien. Auch bei den hervorragenden Ergebnissen, die wir gesehen haben, werden die Substanzen bei der Mehrheit der Patienten eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich möchte die Frage gerne für das kolorektale Karzinom beantworten. Wir können in der metastasierten Situation davon ausgehen, dass über 80 Prozent, knapp 90 Prozent der Patienten mit MSI-high-Status in der ersten Behandlungslinie mit einem Checkpointinhibitor, will sagen: mit Pembrolizumab, behandelt worden sind. Die Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, sind solche, die während einer adjuvanten Chemotherapie progredient werden oder ein Rezidiv erleiden. Der geringe Effekt der Chemotherapie bei MSI-high-Patienten ist mir bekannt. Da sprechen wir formal von einer zweiten Linie, wobei es die erste Linie der metastasierten Erkrankung ist. Das Zeitintervall ist mit einem halben Jahr nach Abschluss der adjuvanten Therapie so gewählt, dass, wenn innerhalb dieses Zeitraums ein Rezidiv aufkommt, wir von einer Zweitlinientherapie sprechen und nicht von einer Erstlinientherapie. Da ist der Prozentsatz hoch. Aber für Patienten, die primär eine metastasierte Erkrankung haben, ist der Prozentsatz von Patienten, die in der zweiten Linie damit behandelt werden müssen, sehr gering, weil der überwiegende Anteil der Patienten in der ersten Linie behandelt wurde. – Ist das so weit klar?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zum Endometriumkarzinom kommen, zu der provokativen Frage, warum wir überhaupt noch das Lenvatinib einsetzen, wenn Pembrolizumab so gut ist. Die Pembrolizumab/Lenvatinib-Studie umfasste über 800 Patientinnen, eine große randomisierte Studie. Das Hazard Ratio für progressionsfreies Überleben lag bei 0,56 und für das Gesamtüberleben bei 0,62, also eine 38-prozentige Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit durch die Kombinationstherapie. Wir können vermuten, dass die MSI-high-Gruppe das vielleicht mit Pembrolizumab auch schafft, aber wir haben die Daten nicht. Wir können nicht von uns aus hingehen und sagen: „Die Evidenz ist stark genug“, und verzichten auf das Lenvatinib, weil Pembrolizumab so gut aussieht. Es gibt keine randomisierte Studie. Deswegen werden wir das im Moment nebeneinander stehen lassen. Wichtig ist, auch diskutiert: Lenvatinib hat auch belastende Nebenwirkungen: Diarrhö,

Hypertonie. Es ist ein Multikinaseinhibitor. Wenn wir eine Patientin haben, die das gut verträgt, die fit ist und wenn wir die Überlebensdaten so haben, dann können wir uns von uns aus nicht hinstellen und von Leitlinienseite sagen: Wir verzichten auf das Lenvatinib.

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

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich wollte kurz Stellung beziehen zum Kolonkarzinom, ähnlich wie mein Kollege Dirk Arnold geantwortet hat. Es ist tatsächlich so, dass wir – das ist der Unterschied, warum Herr Büttner wesentlich mehr MSI bei den Älteren findet – die Verpflichtung haben, alle unter 50 Jahren mit Kolonkarzinom regelmäßig zu screenen für familiäre Vererbung, für das Lynch-Syndrom. Insofern haben wir eine größere Patientenpopulation, die wir finden. Durch die Erstlinientherapie haben wir gerade beim Kolonkarzinom erfreulicherweise so gute Überlebenszeiten, dass wir in der Klinik selten eine Zweitlinie mit Nivolumab und Ipilimumab brauchen oder entsprechend nach Versagen der adjuvanten Therapie Pembrolizumab mehr oder weniger als Zweitlinientherapie einsetzen, was eigentlich eine Erstlinientherapie in der metastasierten Situation darstellt.

Insgesamt ist entscheidend, dass wir diese Patienten mit diesem Checkpointinhibitor behandeln, auch beim Versagen von Pembrolizumab, da wir klinisch immer wieder zusätzliche Erfolge sehen.

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

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich wollte ganz kurz eine Anmerkung zu der Frage machen, warum Kombinationstherapien. Ich glaube, wir sind alle einer Meinung, dass MSI ein extrem starker Marker ist. Nichtsdestotrotz sterben Patienten mit MSI, auch wenn sie mit einem Checkpointinhibitor behandelt werden. Es gibt immer noch Raum für Verbesserung. Das bedingt letztendlich den Einsatz von Kombinationstherapien, sei es mit TKI, sei es mit dualen Checkpointinhibitoren, sei es mit Chemotherapie. Was gerade schon gesagt wurde: Es ist immer die Balance zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil. Da muss man je nach Tumorentität, Patientenprofil etc. eine Abwägung treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Vogel. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Zum Endometriumkarzinom, ja. Das habe ich jetzt verstanden. Ich habe vor allem verstanden, dass die Evidenzlage für die Kombination besser ist, dass man keinen direkten Vergleich hat und dass man insofern, wenn jemand Lenvatinib vertragen würde, aufgrund der besseren Evidenzlage – die ist besser als für Dostarlimab – diese Kombi gibt, und wenn man erwartet, dass sie es nicht vertragen, eher die Monotherapie einsetzt. Das habe ich verstanden. Ich habe auch klar mitgenommen, dass überwiegend Checkpointinhibitoren eingesetzt werden. „Überwiegend“ heißt für mich: über 50 Prozent. Das übersetze ich so für mich. Bitte widersprechen Sie, wenn Sie das anders sehen.

Zum KRK ist es mir nicht so ganz klar geworden. Vor allem hatte ich dazu speziell nach der Kombi Nivolumab und Ipilimumab gefragt. Ich habe schon verstanden, dass dort größtenteils in der First Line Checkpointinhibitoren eingesetzt werden, dass natürlich ein geringerer Anteil in der Second Line damit behandelt wird. Wie viele werden hier im Anwendungsgebiet von denen, die überhaupt infrage kommen – das sind die, die für Pembrolizumab überhaupt infrage kommen, wenn man nicht eine Re-Therapie macht –, beim KRK mit Checkpointinhibitoren behandelt, ungefähr, größenordnungsmäßig, speziell mit der Kombi Nivolumab und Ipilimumab? Das ist vielleicht die Frage etwas genauer formuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich will mir herausnehmen, Frau Müller, zu sagen: Es sind 70 Prozent. Bei der Rate derer, die nicht behandelt worden sind, könnten Toxizitätserwägungen für die Kombinationsimmuntherapie eine relevante Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir bleiben also im Spekulativen.

(Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ja!)

Frau Müller, okay? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Wir hatten das Pembrolizumab in der Erstlinie bei MSI-high schon der Nutzenbewertung unterzogen. Da ist jetzt ein Update der Studie im „Lancet“ erschienen; das war, glaube ich, im April. Da konnte anscheinend kein OS-Vorteil gezeigt werden. Könnten Sie dieses Ergebnis ein wenig einordnen? Ich fand es überraschend vor dem Hintergrund, dass man relativ große Hoffnungen in die Therapie gesetzt hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann etwas zu dieser Publikation sagen? – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das Problem ist eine hohe Crossover-Rate. Was heißt „Problem“? Es ist zum Glück so gehandelt worden. Wir sind zu diesem Zeitpunkt schon in der Zulassung für die Zweitlinien-Kombinationstherapie gewesen, die gerade von Frau Müller angefragt worden ist. Es ist eine Crossover-Poststudie im Nutzengeschehen mit der starken Effektivität in der Second Line. In der Crossover-Situation wird der mögliche Überlebensvorteil, der aus der erheblichen Verbesserung des Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben ersichtlich ist, gewissermaßen nivelliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Dem kann man nur zustimmen. Wir haben in den Studien gesehen, dass wir eine konsistente Wirksamkeit in der Erst- und Zweitlinie haben. Letzten Endes die Kolonkarzinompatienten mit dem Wissen eines MSI-Status nicht mit einer Immuntherapie zu behandeln, ist ethisch nicht machbar. Deswegen ist klar, dass es ein extrem hohes Crossover gibt. Gott sei Dank sind unsere Chemotherapien in der Erstlinie gut genug, den Tumor zu kontrollieren und den Patienten fit genug für eine Zweitlinientherapie zu halten. Deswegen ist klar, dass die Patienten sequenziell behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Möhler, Sie hatten genickt.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich kann dazu ergänzen. Wenn man eine Subgruppenanalyse durchsieht, in der die Patienten nicht mit Pembrolizumab im Crossover behandelt wurden, bleiben die Überlebensvorteile. So wie Dirk Arnold und Arndt Vogel das gesagt haben, ist ganz eindeutig: Die Patienten, die durch Crossover so lange leben, nivellieren entsprechend den Überlebensvorteil in der primär behandelten Gruppe. Nichtsdestotrotz ist entscheidend, dass die Patienten irgendwann im Leben entsprechend den Checkpointinhibitor bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank!)

Herr Wörmann, Sie haben eben auf die Unterschiedlichkeit sowohl beim Kolonkarzinom wie auch bei dem jetzt gerade behandelten Anwendungsgebiet und den anderen Erkrankungen hingewiesen. Beim Magenkarzinom haben wir relativ wenig moderne Alternativen. Wie ordnen Sie hier – damit wir auch das im Protokoll haben – den therapeutischen Stellenwert einer Immuntherapie im Vergleich zu einer Zweit- oder Drittlinien-Chemo beim Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz ein? In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus – das ist selbsterklärend –, dass die Durchführung einer randomisierten Studie aufgrund der Seltenheit der Magenkarzinome mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz nicht möglich sei. Könnten Sie dies für das Protokoll erläutern und vielleicht auch den Versuch unternehmen, diesbezüglich Anteilswerte der Magenkarzinome zu definieren, die diese hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität oder Mismatch-Reparatur-

Defizienz aufweisen? Wir sind jetzt wieder im Spekulativen; das ist mir klar. Aber vielleicht gelingt uns da eine Näherung. – Herr Thuss-Patience.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Beim Magenkarzinom haben wir die gute Situation, dass wir eine randomisierte Studie haben. Die KEYNOTE-061-Studie hat bei 27 Patienten randomisiert zwischen Chemotherapie, Paclitaxel-Monotherapie und einer Therapie mit Pembrolizumab. Es war ein sehr relevanter Vorteil in der Second Line. Man kann ihn im Hazard Ratio ausdrücken. Man kann ihn auch, was vielleicht einprägsamer ist, dadurch ausdrücken, dass nach 24 Monaten mit einer Chemotherapie ungefähr 10 Prozent der Patienten noch leben und mit der Immuntherapie 60 Prozent. Da ist auch das vermutete Plateau, das Herr Wörmann schon beschrieben hat. Es ist hochrelevant und für den Patienten sozusagen ein Sechser im Lotto, wenn er Mikrosatelliten-instabil ist. Man könnte fragen: Ist dieser tolle Effekt bei 27 Patienten überhaupt glaubwürdig? Das geht durch die Bank weg. Das sieht man auch in der First-Line-Studie. Es gibt eine Studie mit Pembrolizumab, die in der Erstlinientherapie die Subgruppe der Mikrosatelliten-instabilen Patienten untersucht hat. Da ist es ein ähnlich spektakulärer Vorteil. Mit einem Vergleichspräparat, mit Nivolumab, ist es genauso ein spektakulärer Vorteil bei der Subgruppe der Mikrosatelliten-instabilen Patienten, auch in einer Subgruppe der randomisierten Studie. Es ist auch glaubwürdig, nicht nur relevant für den Patienten.

Wie viele Patienten sind das? Wir reden jetzt über die Zulassung in der Second-Line-Therapie. Für die First-Line-Therapie gibt es schon jetzt das zugelassene Nivolumab für das Magenkarzinom, Pembrolizumab für Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs, die auch zum Magen gerechnet werden können. Die bekommen schon da den Checkpointinhibitor. Wir wissen aus anderen Studien, dass nicht alle Patienten Mikrosatelliten-instabil sind und eine hohe PD-L1-Expression haben, was Voraussetzung für die Gabe in der ersten Linie ist. Ungefähr 30 Prozent der Patienten haben nicht diese hohe PD-L1-Expression und können das in der ersten Linie nicht bekommen. Somit ist es extrem wichtig, dass sie es in der zweiten Linie bekommen können.

Sie haben noch gefragt: Wie groß ist der Anteil der Patienten? Beim Magenkarzinom ist er eher gering. Es sind nach verschiedenen Arbeiten ungefähr 5 Prozent der Patienten, die Mikrosatelliten-instabil sind. Für die ist es tatsächlich der Sechser im Lotto, dass man damit spektakuläre Erfolge erzielen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Robert.

Frau Robert (GKV): Vielen Dank. – Zwei Sachen sind angesprochen worden. Sie, Herr Hecken, haben auf die Therapiesituation mit den Behandlungsmöglichkeiten beim Magenkarzinom hingewiesen. Wir haben uns tatsächlich gefragt, wie der Stellenwert der Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel in diesem Anwendungsgebiet ist. Herr Wörmann hatte vorhin bei der anderen Indikation darauf hingewiesen, dass Leitlinien nur alle fünf Jahre aktualisiert werden. Die aktuelle S3-Leitlinie ist von 2019. Daher die Frage, ob sich die zugelassene Option von Ramucirumab und Paclitaxel in der Zwischenzeit im Vergleich zu den anderen Chemotherapien durchgesetzt hat.

Dann würde ich gerne vorab auf etwas zurückkommen, was Herr Thuss-Patience gerade gesagt hat, und zwar, dass Patienten mit einem Karzinom des ösophagealen Übergangs auch dem Magenkarzinom zugeordnet werden können. Der pharmazeutische Unternehmer hatte diese Patienten in seiner Studie herausgerechnet. Vielleicht können wir das konkretisieren: Wohin gehören diese Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Thuss-Patience.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Zunächst zur Frage zu Paclitaxel plus Ramucirumab. In der Tat gab es da eine Studie, die Paclitaxel mono verglichen hatte und einen kleinen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt hat, was dazu geführt hat, dass Ramucirumab zugelassen ist. Ich habe mir da, weil ich die Frage erwartet hatte, die Overall-Survival-Kurve angesehen. Es gibt

einen Vorteil durch die Hinzunahme von Ramucirumab. Der entscheidende Punkt ist: Wie viele leben noch nach 24 Monaten? Da sind es bei dieser Kurve genauso 10 Prozent. Es ist ein Zusatzeffekt, aber nicht vergleichbar mit dem eines möglichen Plateaus durch Mikrosatelliten-instabile Tumore.

Zu der zweiten Frage: Wie werden die Adenokarzinome behandelt? Es ist oft eine chirurgische Frage. In der neuen TNM-Klassifikation wurden die Adenokarzinome ID1 und ID2 zu dem Ösophagus gerechnet, weil das in den USA die Thoraxchirurgen operieren dürfen. ID3 zählt noch zum Magenkarzinom. Klinisch und chemotherapeutisch behandeln alle europäischen Onkologen die Adenokarzinome gleich, und zwar nach den Therapien, die für Adenokarzinome beim Magen ausgewählt wurden. In den Magenstudien sind immer die Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs enthalten. Aus unserer klinischen Sicht ist nicht so sehr entscheidend, wo der Tumor liegt, sondern die Histologie, dass es ein Adenokarzinom ist.

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

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich kann Herrn Thuss-Patience nur zustimmen. Ich kann ergänzen, bei der AWMF-Leitlinie zum Magenkarzinom war ich zweimal zuständig und hatte einen Antrag bei der Krebshilfe gestellt. Die Bewilligung für die Erneuerung haben wir leider erst dieses Jahr bekommen. Wir haben anderthalb Jahre warten müssen. Wir werden die AWMF-Leitlinie jährlich überarbeiten, sodass wir den neuen Studien gerecht werden. So wie es Peter Thuss-Patience genannt hatte, ist es tatsächlich so, dass wir zwei Leitlinien beim Ösophaguskarzinom bzw. beim Magenkarzinom haben. Das liegt zum großen Teil an den unterschiedlichen chirurgischen oder auch strahlentherapeutischen Modalitäten. Bezüglich der Chemotherapie haben wir das ganz klare Statement, dass die Adenokarzinome gleichbehandelt werden. In die europäischen Leitlinien bzw. in Onkopedia haben wir MSI als Biomarker schon aufgenommen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht um es kompliziert zu machen: Ja, wir richten uns an den Leitlinien aus. Trotzdem: Es sind keine Richtlinien. Das ist auch gut so. Deswegen haben wir unterschiedliche Leitlinienprojekte. Onkopedia ist deutlich schneller. Wir haben europäische Leitlinien. Es ist gut, darauf hinzuweisen. Wenn die Zulassungen da sind, haben die Kliniker die Freiheit, das einzusetzen. So flexibel müssen wir sein, unabhängig von organisatorischen Problemen, die Herr Möhler gerade angesprochen hat. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Wir müssen vorsichtig sein, wenn wir von Chemotherapie sprechen und die Zulassungsstudien anschauen, die in der Regel All-comer-Studien waren und wir keine Informationen speziell über MSI-Patienten haben, mit Ausnahme der Immuntherapiestudien. Dort schauen wir schon, ob die Patienten MSI sind oder nicht. Ob der positiv prädiktive Marker für die Immuntherapie möglicherweise ein negativ prädiktiver Marker für eine Chemotherapie ist, wissen wir nicht. Man kann aus dem perioperativen Setting ableiten, dass die Patienten nicht so gut auf die Chemotherapie ansprechen. Aber da muss man mit Cross-Studien vorsichtig sein, wenn wir über MSI-Patienten reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Robert, eine Nachfrage.

Frau Robert (GKV-SV): Vielen Dank. – Meine Nachfrage richtet sich auf die Zuordnung der Patienten. Ich habe schon verstanden, dass die Histologie an dieser Stelle wichtiger ist und dass es eher darauf ankommt, dass es ein Adenokarzinom ist, und dass die Behandlung entsprechend gleich ist. Trifft das auch für die Prognose zu? Wohin werden die Patienten zugeordnet? Es hat für die Patientenzahl Relevanz, ob sie zum Magenkarzinom gerechnet werden oder nicht. Das würde ich gerne noch beantwortet wissen.

Zu dem, was zuletzt zu der Erhebung des MSI-H-Status etc. gesagt wurde: In der Studie KEYNOTE 061 ist der Status zwar für einen Großteil der Patienten, allerdings nicht für alle Patienten erhoben worden. 514 von 591 sind das. Gibt es einen Grund, warum das bei den anderen Patienten nicht erhoben wurde? Könnte der pharmazeutische Unternehmer dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann für den pharmazeutischen Unternehmer dazu etwas sagen? – Frau Steck.

Frau Dr. Steck (MSD): Es ist so, dass die Studie KEYNOTE 061 eine All-comer-Studie war. Das heißt, initial war geplant, Patienten mit Magenkarzinom und Karzinom des gastro-ösophagealen Übergangs, dem Adenokarzinom, zu untersuchen. Das heißt, die Auswertung nach MSI-Status wurde post hoc durchgeführt, sprich: retrospektiv im Rahmen einer Subgruppenanalyse. Leider ist da aufgekommen, dass nicht für alle Patienten der Status vorhanden ist.

Ich würde noch gerne zu einem anderen Aspekt kurz etwas sagen, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Dr. Steck (MSD): Es betrifft die Übergangstumore, die wir gerade diskutieren. Es ist so, dass wir im Rahmen der Zulassung explizit die Zulassung für die Magenkarzinome bekommen haben. Das heißt, auch wenn in den Daten – wir haben ein breites klinisches Studienprogramm – bei allen Magenkarzinomstudien Patienten des gastro-ösophagealen Übergangs Teil waren, weil wir die Adenokarzinome untersucht haben, ist es so, dass im Zulassungstext Magenkarzinome stehen, weshalb wir im Dossier entsprechend der Vorgabe der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet auch die Daten für die Magenkarzinome aufgearbeitet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Anmerkung, diese Klarstellung, Frau Steck. – Gibt es weitere Fragen dazu? – Frau Robert.

Frau Robert (GKV-SV): Zu diesem Komplex habe ich keine Fragen mehr, jedoch eine Frage, die sich auf das Geschlecht bezieht. Ich hatte die Stellungnahme von Herrn Professor Büttner so verstanden, dass das Geschlecht in dieser Indikation einen prognostischen Stellenwert hat. Er hatte auf eine gepoolte europäische Analyse verwiesen, in der die Ergebnisse zwischen Männern und Frauen durchaus anders waren. Da würde ich gerne nachfragen, ob das tatsächlich so ist und welche Relevanz das gegebenenfalls für die Nutzenbewertung hier hat, insbesondere vor dem Hintergrund, dass im Interventionsarm der Studie 73 Prozent Frauen sind und im Vergleichsarm nur 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit Herrn Büttner an, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Frau Robert, Sie beziehen sich auf unsere kürzliche Studie im „European Journal of Cancer“ von Herrn Claas, der zusammen mit einer holländischen Gruppe europäische Datensätze ausgewertet hat. Es gibt zwei Aspekte. Das eine ist: Hat Mikrosatelliten-Instabilität – ich sage es verkürzt, auch wenn dMMR dasselbe ist – einen prognostischen Impact? Hat das zweitens einen Wert für die Selektion von Therapien? Der prognostische Impact ist bei Frauen deutlich besser als bei Männern. Auch bei Männern ist er messbar, aber bei Frauen ist er besser. Einen genderspezifischen Aspekt sehen wir bei verschiedenen Tumoren. Auch beim Magenkarzinom können Sie zeigen, dass das Überleben von Frauen besser ist als von Männern. Beim Ösophaguskarzinom ist es ganz ähnlich. Das bezieht sich auf die Prognose. Trotzdem hat die Therapie mit Checkpointinhibitoren bei hochgradig instabilen Adenokarzinomen einen Effekt, der sowohl bei Männern wie bei Frauen gut messbar ist.

Ich wollte noch einen Halbsatz zu den Adenokarzinomen im gastro-ösophagealen Übergang sagen. Auch dazu haben wir gute Studiendaten. Ich würde das nicht überbewerten. Je höher

man vom Magen aus gesehen kommt, umso geringer wird der Prozentsatz der Instabilen. Bei den Übergangstumoren sind das nur noch 1,6 Prozent, auch nur bei den Tumoren, die im Ösophagus relativ weit unten liegen. Im mittleren und oberen Ösophagus finden Sie kaum noch instabile Tumoren, auch viel weniger Adenokarzinome. Somit spielt der in dem Dossier vom IQWiG diskutierte Mischeffekt möglicherweise keine große Rolle. Es werden nur ganz wenige Patienten sein, die ein Ösophaguskarzinom haben, distal, und trotzdem instabil sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Büttner. – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich kann Herrn Büttner zustimmen und die Übergangstumoren noch ganz kurz erwähnen. Es war Herr Professor Siewert aus München, der das in der deutschen Chirurgenschule ganz klar definiert hat als die Karzinome des distalen Ösophagus AEG1, die echten Kardiakarzinome AEG2 und subkardial AEG3. Insgesamt geht der Magen von der Kardia bis zum Pylorus. Somit entscheiden in diesem Bereich die Chirurgen, ob sie vom Ösophagus her operieren oder von der Bauchhöhle her. Am Ende ist es auch bei den Zertifizierungen zum Beispiel für die Deutsche Krebsgesellschaft immer wieder so, dass die Chirurgen den einen oder anderen Patienten einmal so und einmal anders zuordnen, auch um entsprechend ihre Zahlen zu schaffen, die notwendig sind. Für uns Onkologen sind die Übergangstumoren im Prinzip doppelt abgebildet. Wir haben bei der Ösophagus-S3-Leitlinie die Übergangstumoren mit drin, insbesondere weil die Barrettkarzinome auf dem Boden einer Metaplasie entstehen. Vom Magen aus haben wir aber auch in unserer Leitlinie die AEG-Übergangstumoren drin, weil sie von der Chemotherapie neoadjuvant, aber auch palliativ gemeinsam abgedeckt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Herr Thuss-Patience, Sie haben das Wort.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Danke sehr. – Ich wollte etwas zu dem Männer-Frauen-Problem sagen. Es ist so, dass bei verschiedenen Studien Frauen von Checkpointhemmern tatsächlich einen anderen Effekt zu haben scheinen. Aber das ist kompliziert, ob das nur am Geschlecht liegt oder an anderen Faktoren, selbst wenn man das multivariat analysiert, wie der PD-L1-Status ist, wie das Ansprechen auf die Chemotherapie ist, da ist das nicht mehr so eindeutig. Ich habe neulich alle Checkpointstudien nebeneinandergelegt und festgestellt: Es ist nicht so, dass der Effekt immer gleich ist. Bei manchen Studien laufen die Frauen überhaupt nicht schlechter. Ich würde Herrn Büttner völlig recht geben, dass es aktuell keinen hinreichenden Grund gibt, anzunehmen, dass Mikrosatelliten-instabile Patientinnen und Patienten einen unterschiedlichen Effekt von Checkpointhemmern haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Robert, ist die Frage damit beantwortet?

(Frau Robert: Ja, danke!)

Gibt es weitere Fragen dazu? – Sonst würden wir zum Endometrium weitergehen. – Den Dünndarm können wir auch vorziehen; er ist in der Reihenfolge davor. Gibt es dazu Fragen? – Wir sehen in der Stellungnahme die Aussage, dass sich die Therapiekonzepte des Dünndarmadenokarzinoms am Adenokarzinom von Kolon und Rektum orientieren und Daten aussagekräftiger randomisierter Studien fehlen. Das war das, was Herr Wörmann eben schon gesagt hatte. Hier sind wir in einer relativen Blackbox. Herr Wörmann, vielleicht können Sie dazu ein paar Erläuterungen geben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Was ich am Anfang sagte, bezog sich ganz wesentlich auf das Dünndarmkarzinom, einfach deswegen, weil es insgesamt so selten ist. Wir haben überhaupt keine randomisierten Studien zum Dünndarmkarzinom, auch nicht zum metastasierten. Es ist ohnehin eine relativ heterogene Tumorumlage dort, weil sich auch andere Tumore dort ausbreiten können. Das ist für uns ein typischer Effekt von einer seltenen Erkrankung. Das Dünndarmkarzinom ist selten. Davon ist die MSI-high-Gruppe wiederum eine

seltene Gruppe. Das heißt, wir können uns gar nicht vorstellen, dass dort eine vernünftige randomisierte Studie durchgeführt würde. Sie ist jetzt auch nicht mehr durchführbar. Mit den jetzigen Daten werden wir keinen mehr finden, der sich für eine reine Chemo FOLFIRI oder FOLFOX oder etwas Ähnliches randomisieren lassen würde. Das ist der Effekt, den wir jetzt haben. Das wäre ein Argument für eine tumorübergreifende Indikation. Das trifft auch auf das biliäre Karzinom zu. Herr Vogel ist der Oberspezialist dafür. Wir haben es intensiv diskutiert. Wir haben dort eine miserable Prognose und eine relativ seltene Erkrankung. Auch dort werden wir bei den jetzigen Daten keine randomisierte Studie mehr hinbekommen.

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

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Ich stimme Herrn Wörmann uneingeschränkt zu, möchte nur ergänzen. Wenn wir nicht über die ganz wenigen Dünndarmkarzinome sprechen, die sehr weit oben gelegen sind, die man über die Gastroskopie sieht, muss man sagen, dass sowohl das Duodenalkarzinom wie auch die biliären Karzinome häufig in späten Stadien erstdiagnostiziert werden, weil sie sich erst dann symptomatisch präsentieren. Da haben wir, auch wenn es kleine Subgruppen sind, einen hohen Medical Need, weil diese Patienten sonst wenig effektive Therapieoptionen haben. Es sind bei Erstdiagnose fortgeschrittene Patienten mit einem hohen Medical Need.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Büttner. – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich kann nicht mehr viel hinzufügen, außer dass man sagen muss, dass wir uns jetzt im Bereich der Präzisions-Medizin befinden. Ich meine, das ist da, wo wir hinkommen wollen, dass wir Patienten anhand von Biomarkern Therapien zuordnen. Wenn wir über so seltene Tumore wie das Dünndarmkarzinom oder biliäre Tumore sprechen, dann sind das per se schon ... Situationen, in denen es schwer, ist Studien zu machen ... [Tonstörung]. Wir haben gerade 6.000 ... intrahepatische Cholangiokarzinome ... [Tonstörung] ausgewertet. Da sind 1 Prozent der Patienten und Patientinnen MSI. Wir haben extrem niedrige Prävalenzen und Frequenzen dieser genetischen Alteration. Ich denke, dass wir von unserem altherkömmlichen Denken wegkommen müssen von All-comer-Studien wegkommen müssen, wo wir Hunderte von Patienten randomisiert vergleichen, sondern dass wir zu einarmigen Studien übergehen müssen und gar nicht anders können und andere Bewertungskriterien zugrunde legen. Gott sei Dank wird das gemacht. FGFR2-Fusionen sind ein gutes Beispiel mit Pemigatinib. Auch bei MSI, das noch seltener ist als FGFR2-Fusion, haben wir keine anderen Optionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Vogel. – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Ich hatte noch eine Frage, ob zu dem Endometriumkarzinom noch randomisierte Studien geplant sind. Denn hier haben wir genug Patienten, wir haben eine Vergleichstherapie. Es ist schade, wenn in einem solchen Anwendungsgebiet nur einarmige Daten vorliegen. Vielleicht kann sich der pharmazeutische Unternehmer dazu äußern, ob da noch etwas geplant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steck, bitte.

Frau Dr. Steck (MSD): Derzeit planen wir im Bereich Endometriumkarzinom keine Studien mit einer Pembrolizumab-Monotherapie bei MSI-high-Patienten. Die Datengrundlage ist relativ umfassend. Wir haben für die Kombination mit Lenvatinib eine große randomisierte, kontrollierte Studie. Wir haben die Endometriumkarzinome in der Kohorte K und, wie ich meine, in der Kohorte D ausgewertet. Insofern planen wir dort keine weiteren Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Steck. – Wir nehmen das zur Kenntnis, Frau Robert, und geben das Fragerecht an Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank. – Beim Dünndarmkarzinom fehlen die Angaben zum MSI-high-Status in dem indirekten Vergleich. Es sind, wie wir wissen, nur wenige Patienten. Bei einigen anderen besteht auch das Problem, dass wir in der Vergleichsgruppe beim indirekten Vergleich diese Infos nicht haben. Vorhin klang an, dass MSI-high ein positiver Prädiktor für das Ansprechen auf Checkpointinhibitoren ist. Davon gehen wir aus. Dann klang ein paarmal an, dass es möglicherweise ein negativer Prädiktor für das Ansprechen auf eine Chemotherapie wäre. Es wurde gesagt, wirklich klare Daten gebe es dazu nicht. Vielleicht könnten Sie etwas dazu sagen, wie groß die Verzerrung ist, die dadurch entsteht, dass in dem indirekten Komparator diese Informationen nicht vorliegen. Sie hängt natürlich auch davon ab, ob man möglicherweise systematisch eine geringere Wirksamkeit des bisherigen Therapiestandards erwarten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich glaube, die Antworten sind je nach Entität unterschiedlich klar zu geben. Ich kann sie für das kolorektale Karzinom geben. Da sehen wir in allen Therapielinien, das heißt von der Effektstärke der adjuvanten Therapie über die Effektstärke in der Erstlinien-Chemotherapie bis hin zu solchen Surrogatparametern wie dem pathologischen Ansprechen bei MSI-high- und Nicht-MSI-high-Patienten, eine geringere Wirksamkeit von Chemotherapie in diesem Kollektiv.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Müller, wenn Sie uns präzise fragen, können wir alle Fragen nur mit Ja beantworten. Da ist eine Unschärfe drin; es ist ein indirekter Vergleich, es ist retrospektiv, die Daten sind anders erhoben. Wir können das nicht so genau präzisieren. Wenn auf der anderen Seite alle MSI-high-Patienten so gut ansprechen, auch alle Adenokarzinome im GI-Trakt, haben wir schon die Neigung, zu denken: Warum soll sich das Dünndarmkarzinom völlig anders verhalten? Das ist keine präzise Antwort auf Ihre Frage. Ich glaube, besser als durch solche Näherungen kommen wir nicht an die Evidenz heran.

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

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich kann das nur unterstützen, was Dirk Arnold zum Kolonkarzinom gesagt hat. Beim Magenkarzinom mit der periinterventionellen Situation gab es ähnliche Effekte: dass die Wirksamkeit bei den MSI-Patienten eher niedriger ist. Ich möchte nicht sagen: nicht wirksam ist. Aber wenn überhaupt, kann man schlussfolgern, dass eher eine schlechtere Wirksamkeit der Chemotherapie bei den Patienten vorliegt, sicher keine bessere Wirksamkeit. Ich glaube, das kann man schon sagen, ohne sich zu weit aus dem Fenster zu lehnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich Herr Thuss-Patience gemeldet.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Dem, was Herr Vogel gerade gesagt hat, kann ich nur zustimmen: dass auf keinen Fall eine bessere Wirksamkeit auch beim Magenkarzinom bei den Mikrosatelliten-instabilen Patienten durch eine Chemotherapie da ist. Ich meine, beim Magenkarzinom haben wir gar nicht so schlechte Daten. Es gibt Analysen, wenn man die Mikrosatelliten-Instabilen herausrechnet. Da ist die Chemotherapie alleine nicht wesentlich schlechter bei den Mikrosatelliten-Stabilen im Vergleich zu den Mikrosatelliten-Instabilen. Aber ich glaube, der wichtige Punkt ist, dass es auf keinen Fall besser ist, sprich: Der Unterschied und der Zugewinn durch die Checkpointhemmer bei Mikrosatelliten-Instabilen bleibt sehr groß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt spricht Herr Vervölgyi vom IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Vielen Dank. – Ich wollte eine grundsätzliche Anmerkung zu den Ausführungen vor allem von Herrn Vogel machen. Er hat gesagt, wenn ich ihn richtig

verstanden habe, er würde bevorzugen, sich einarmige Daten anzuschauen. Herr Wörmann hat es eben schon gesagt: In dieser Situation werden wir wahrscheinlich keine RCT mehr sehen können. Das ist erst einmal sehr schade. Bei der KEYNOTE 061 sieht man auf der Basis von ganz wenigen Patienten, dass trotzdem ein relativ eindeutiger Effekt beim Gesamtüberleben gegeben ist.

Ist das nicht eine Situation, in der man auch mit kleinen RCTs, wie auch immer man die aufsetzt, trotzdem etwas sehen kann, wenn man davon überzeugt ist, wie die Wirksamkeit bei den MSI-H-Patienten ist? Wir haben eine Evidenzlage. Wir haben in allen fünf Fällen außer der KEYNOTE 061, wo eine Teilpopulation aus der RCT kommt, nicht adjustierte naive Gegenüberstellungen von Daten, die unterschiedlich erhoben worden sind, die aus ganz unterschiedlichen Zeiträumen entstanden sind. Wäre es nicht sinnvoller, von vornherein – ich gebe Ihnen recht, Herr Wörmann, dass jetzt der Zug wahrscheinlich abgefahren ist – eine kleine RCT zu machen, als grundsätzlich auf vergleichende Daten zu verzichten?

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

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich würde die Frage stellen: Was wollen Sie sehen, und was würden Sie als Surrogatmarker für Effektivität zugrunde legen wollen? Da stehen wir vor dem Dilemma, dass wir gerade mit den neuen Therapien nicht eins zu eins sagen können, dass zum Beispiel die Ansprechrate ein guter Surrogatmarker für das Überleben oder PFS ist. Wir haben Studien mit Immuncheckpointinhibitoren – bleiben wir beim Magenkarzinom –, wo wir keinen Benefit für PFS sehen, jedoch einen Gesamtüberlebensvorteil. Was sollen wir als Surrogatmarker nehmen, um solche randomisierten Studien durchzuführen? Ich glaube, wir sind uns einig, wenn wir eine neue Therapie evaluieren, müssen wir, um Sicherheit und Wirksamkeit im Phase-I-Setting nachzuweisen, mit einer einarmigen Studie anfangen. Wenn sich da wie jetzt bei den zielgerichteten Therapien in bestimmten Subgruppen eine solch drastische Wirksamkeit zeigt, die wir vorher nicht gesehen haben, muss ich Sie fragen: Was würden Sie als Patient machen wollen, oder was wollen Sie als Arzt dem Patienten anbieten? Wenn ich Daten in so schwierig zu behandelnden Tumoren sehe, zum Beispiel in biliären Tumoren – das ist gerade schon angekommen –, wenn ich die Überlebenskurven sehe und einen Patienten normalerweise nach einem Jahr nicht mehr sehe, was ist der Punkt, da eine randomisierte Studie durchzuführen? Das verstehe ich inhaltlich nicht. Ich frage mich, wie man als Arzt das empfehlen sollte bzw. als Patient einwilligen sollte, sich randomisieren zu lassen, ohne Crossover. Wenn wir das Crossover machen, haben wir das gleiche Problem wie vorher. Dann sagen Sie wieder: Es gibt keinen Survival Benefit.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, in Deutschland würde das nicht mehr gehen. Auch mit einer Zulassung können wir uns das abschnicken; das geht nicht. Das heißt, wir würden es in anderen Ländern machen müssen. Es ist ein großes ethisches Problem, wenn wir uns in Länder mit schlechterer medizinischer Versorgung verlagern, um die Evidenz für Deutschland zu generieren. Ich glaube, es geht nicht mehr.

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

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Dem kann ich nur zustimmen. Die EORTC – ich bin Sprecher – hat in den letzten zwei Jahren wiederholt versucht, gerade in Bereichen von MSI-Tumoren Studien zu bekommen. Es ist extrem schwierig. Einerseits sagen Firmen: Die Patienten sind so selten, die Studien sind in der Rekrutierung bzw. auch im Outcome zu lange. Wie Herr Vogel betont hat, laufen die Studien fünf Jahre, bis man ein Ergebnis sieht. Die Finanzierung über akademische Forschungsgelder ist ebenfalls schwierig. Die DFG, die Krebshilfe oder andere, europäische Forschungsinstitute unterstützen so etwas nicht, weil Medikamente bereits zur Verfügung stehen und jetzt quasi in der Zulassung sind. Wir werden in diesem Bereich von den Studiengruppen wie auch von den Firmen her keine neuen Studien mehr bekommen.

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

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Wir sind schon in der allgemeinen Diskussion. Noch kurz zu Herrn Vervölgyi: Was Sie aus einem randomisierten Vergleich sehen wollen, ist die Quantität der Effektstärke in dem Hazard Ratio. Ich gebe Ihnen zu bedenken, dass an der höheren Effektivität kein Zweifel besteht, wenn wir die einarmigen Daten nehmen. Ich gebe Ihnen recht, es besteht quantitativ eine Unschärfe bezüglich der Effektstärke. Aber dass man bei einer so hohen Deckungsgleichheit Tumorentitäten über verschiedene Vergleichsgruppen und solche Dinge hinweg vergleicht: Ich glaube, dass man die Effektstärke in etwa parametrieren kann, wenn auch nicht auf die zweite Dezimalstelle genau. Insofern finde ich es bei der vorliegenden Datenlage prinzipiell wünschenswert, einen randomisierten Vergleich zu haben. Aber er ist für mich verzichtbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Arnold. – Frau Groß vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Groß (GKV-SV): Vielen Dank. – Sie haben schon sehr viel Allgemeines zum MSI-H-/dMMR-Status gesagt. Ich hätte noch zwei Fragen zum biliären Karzinom. Schwierig ist, dass man den Effekt oder das, was man sieht, schwer einordnen kann, weil man den prognostischen Stellenwert bei den einzelnen Entitäten unter Umständen nicht einschätzen kann. Wie sehen Sie den prognostischen Stellenwert des dMMR-/MSI-H-Status beim biliären Karzinom? Kann man zu diesen wenigen Patienten etwas sagen? Es gibt offensichtlich Arbeiten, die zeigen, dass es für diese Patienten eine günstigere Prognose gibt. Kann man überhaupt Aussagen treffen, welchen prognostischen Stellenwert dieser Status bei den Patienten hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Herr Büttner, bitte.

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Noch einmal: Auch beim CCC sind die Patientengruppen extrem klein, sodass man keine großen kontrollierten Studien heranziehen kann, um diese Frage exakt zu beantworten. Bei den hochgradig Mikrosatelliten-instabilen Tumoren werden massenhaft sogenannte Neoantigene erzeugt. Es sind Frame Shifts. Die Eiweißketten, die Codons, verschieben sich. Das heißt, im Immunsystem werden Eiweißstrukturen gezeigt, die so in der Entwicklung dieses Menschen nie da waren. Das bedeutet, dass in den Frühstadien diese Tumoren durch das Immunsystem des Patienten häufig sehr gut kontrolliert werden. Wir sehen zum Beispiel beim Kolonkarzinom, dass wir ungefähr 14 Prozent Instabile haben. Aber wenn man in das systemisch metastasierte Stadium IV geht, ist es nur noch ein Drittel davon, also 4 Prozent. Das heißt, viele dieser Tumoren werden lange Zeit gut kontrolliert. Wenn sie es aber schaffen, das Immunsystem zu überwinden und sich in der Systemsituation auszubreiten, haben sie das Immunsystem niedergedrückt. Dann wachsen diese Tumoren sehr aggressiv. Es gibt viele Studien, die zeigen, dass wahrscheinlich das hämatogen metastasierte instabile Kolonkarzinom eine schlechtere Prognose hat als ein gematchtes Mikrosatelliten-stabiles Karzinom, gleiches Stadium. Das heißt, ich würde jetzt bei den seltenen Tumoren – zum Beispiel Dünndarm- oder Gallengangkarzinom –, die fast alle erst im fortgeschrittenen Stadium detektiert werden, nicht mehr davon ausgehen, dass deren Prognose so viel besser sei. Wir sehen den Endpunkt derer, die im Immunsystem entkommen sind, die die letzte Barriere des Patienten überwunden haben und sich sehr rasch ausbreiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Büttner. – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich kann dem nur zustimmen. Ich wollte Sie zurückfragen, woher Sie die Information haben, dass die Patienten besser laufen. Das Problem ist einfach, dass wir aufpassen müssen, dass wir nicht Äpfel mit Birnen vergleichen. Innerhalb der Tumorentitäten müssen wir, wie Herr Büttner gerade gesagt hat, ganz klar zwischen den frühen Tumoren, der adjuvanten Situation, und den fortgeschrittenen Tumoren unterscheiden. Was früh gut sein kann, dass die Patienten im Stadium II Kolonkarzinom eine bessere Prognose haben, dreht sich, wenn die Patienten im fortgeschrittenen Stadium IV sind. Wenn man von den biliären Tumoren spricht – wir hatten viele Diskussionen auch mit FGFR2-Fusion bei den

fortgeschrittenen intrahepatischen Cholangiokarzinomen –: Diese Frage können Sie nicht beantworten, weil wir von vielen dieser Patienten nur Feinnadelbiopsien haben. In der Regel wird keine molekulare Testung, insbesondere kein MSI-Status, erhoben. Das heißt, alle Kollektive, die sich auf molekulare Alterationen beziehen, sind in der Regel Kollektive, bei denen auf Resektate zurückgegriffen wird. Das heißt, wir reden hier wieder von Patienten in deren frühem Tumorstadium, wo sich insgesamt vielleicht noch eine prognostische Bedeutung zeigen kann. Aber das muss man ganz klar von dem unterscheiden, über das wir jetzt reden, wo wir in der palliativen Situation sind, wo diese Tumore genauso wachsen wie bei den MSI-Patienten. Wir haben alle nur drei oder vier MSI-Patienten, ich mit Cholangiokarzinom. Ich kann Ihnen sagen, dass diese Patienten unter Chemotherapie genauso progredient sind. Der dramatische Effekt bei Immuntherapie mit Komplettremission, das sind Kasuistiken, die wir publizieren können, aber dieser dramatische Effekt ist nicht durch eine prognostische Bedeutung zu erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Vogel. – Frau Groß, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Groß (GKV-SV): Ich habe sogar eine Rückfrage bekommen. Auf die Arbeit, auf die ich mich bezogen habe, wurde im EPAR verwiesen. Das ist eine Untersuchung von Goeppert et al., wo zumindest eine atypische Histomorphologie und ein längeres Überleben sowie trotz eines höheren Tumorstadiums ein jüngerer Alter bei den Patienten mit MSI-H festgestellt wurde. Deswegen hat mich die Frage interessiert. – Das nur zu Ihrer Rückfrage.

Weil Sie die FGFR2-Mutation angesprochen haben, hätte ich dazu eine Frage. Darf ich sie stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne, bitte.

Frau Groß: Die Fachgesellschaft DGHO hat in ihrer Stellungnahme geschrieben, dass die Vergesellschaftung mit dMMR/MSI-H eher nicht vorkommt. Können Sie dazu ausführen? Das wäre für uns von Interesse.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Das Overlap zwischen MSI und FGFR2-Fusion meinen Sie? – Diese Arbeit ist gerade im „Journal of Hepatology“ zur Publikation akzeptiert worden. Sie wird in den nächsten zwei, drei Wochen online erscheinen. Wir haben die 6.300 intrahepatischen Cholangiokarzinome untersucht. Da waren, wie in der Literatur beschrieben, 10 Prozent der Patienten solche mit FGFR2-Fusion. Das heißt, wir können aus 650, 680 Patienten mit FGFR2-Fusion zurückblicken. Von denen hat einer oder zwei einen MSI-Status. Das gibt es im Prinzip nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das können Sie auch unterstreichen, Herr Büttner?

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Dazu haben wir keine eigenen Daten. Inwiefern diese Subgruppen mutually exclusive, also entweder nur das eine oder das andere, oder überlappend sind, dazu kann ich keine fundierten Daten beitragen.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich glaube, das ist ein einmaliges Kollektiv, auf das wir gerade zurückgreifen können. Das sind Patienten, die eine umfangreiche molekulare Charakterisierung mit nachweislicher FGFR2-Fusion haben mittels FMI plus TMB. Das ist einmalig, das gibt es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Groß: Ja, vielen Dank!)

Herr Vervölgyi, haben Sie weitere Anmerkungen?

(Herr Dr. Vervölgyi: Nein, danke, hat sich erledigt!)

Ich schaue in die Runde: Hat sonst noch jemand etwas zu sagen? – Nein. Frau Rettelbach, alles kurz zusammenfassen, das ist die finale Herausforderung für heute. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Was ich sicher sagen kann: Es war eine sehr interessante und spannende Diskussion, in der man viel gelernt hat. Sie hat uns eines aufgezeigt: Wir stehen tatsächlich vor einem Dilemma, da die frühe Nutzenbewertung noch keine Regelung für die zukunftsweisenden tumorübergreifenden Biomarker-basierten Studien vorsieht. Wir haben es probiert. Wir haben uns den methodischen Herausforderungen gestellt. Aufgrund des klassischen Ansatzes haben wir eine einzige Studie in fünf einzelne Entitäten aufgesplittet, was zwangsläufig – Herr Vervölgyi hat es angesprochen – zu Limitationen geführt hat. Trotzdem – auch das kam in der Diskussion heraus – zeigt sich für sechs von sieben Analysen bezüglich des Gesamtüberlebens eine Effektstärke mit dem Ausmaß „erheblich“. Dieser gleichgerichtete Effekt über alle Teilanwendungsgebiete hinweg zeigt eines: Der Krebszelle mit diesem bestimmten Biomarker ist völlig egal, in welchem Organ sie sitzt. Entscheidend ist, dass sie tumorübergreifend auf diese Therapie – in diesem Fall mit Pembrolizumab – anspricht, und das tut sie. Der Effekt bezüglich des Gesamtüberlebens ist eindrucksvoll. Das ist das, was wir alle uns für die Patienten wünschen.

Deshalb sehen wir im Einzelnen wie auch tumorübergreifend einen Zusatznutzen für die Entitäten mit MSI-high oder dMMR und vertrauen darauf, dass der G-BA die Ergebnisse in seiner Entscheidungsfindung berücksichtigt und eine Regelung für diese tumorübergreifenden Biomarker-basierten Studien vorsieht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Herr Vogel hat sich noch gemeldet, obwohl wir fertig sind. Aber bitte, gerne.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Tut mir leid, ich muss mich noch rechtfertigen und das mit der Arbeit von Herrn Goeppert klarstellen. Das ist ein guter Freund aus Heidelberg. Wenn wir die Arbeit genau anschauen, sehen wir, dass es vier Patienten sind, über die er spricht, die MSI sind. Das sind Resektate, das sind vier resektierte Patienten. Das geht in die Richtung, was ich gerade gesagt habe. Es ist eine andere Biologie, wenn früh detektiert wird, aber nicht im fortgeschrittenen Stadium. Aus diesen vier resektierten Patienten können Sie keine Schlussfolgerung ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Vogel, dass wir das noch zu Protokoll nehmen können.

Ich bedanke mich bei allen Experten aus der Klinik, bei allen, die Fragen gestellt haben, auch beim pharmazeutischen Unternehmer. Wir werden selbstverständlich sehr intensiv über das diskutieren, was heute Nachmittag besprochen worden ist. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Es ist mittlerweile dunkel geworden, sodass die Freizeitaktivitäten nur noch reduziert stattfinden können.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 16:48 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-002-z Pembrolizumab

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

Pembrolizumab

[zur Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt.</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen.	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Dostarlimab: Beschluss vom 2. Dezember 2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen.
Dostarlimab L01XC40 Jemperli	Jemperli ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.
Doxorubicin L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Teva	- fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: - fortgeschrittenes Endometriumkarzinom
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	Megestat ist angezeigt: - zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

**Vorgang: 2022-B-002-z (2020-B-405
(Pembrolizumab))**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AKT	Proteinkinase B
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EC	Endometrial Cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EK	Expertenkonsens
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G	Grade
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAG	Megestrolacetat
MPA	Medroxyprogesteronacetat
mTOR	mechanistic target of rapamycin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Therapie bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriumkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.12.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 772 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA-Beschlüsse identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Roncolato F et al., 2019 [4].

PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of PI3K/AKT/mTOR inhibitor-containing regimens in women with locally-advanced, metastatic or recurrent endometrial cancer.

Methodik

Population:

- Women with locally-advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Stage III) or metastatic (FIGO Stage IV) endometrial cancer (EC), either newly diagnosed or recurrent disease of any stage.
- Women receiving first-line treatment (i.e. no previous therapy except as adjuvant therapy) or subsequent line therapy.

Intervention:

- PI3K/AKT/mTOR inhibitor (either alone or in combination with other treatments such as chemotherapy or hormonal therapy)

Komparator:

- any comparator regimen which did not include a PI3K/AKT/mTOR inhibitor

Endpunkte:

- Primary:
 - Progression-free survival (PFS)
 - Toxicity
- Secondary:
 - Overall survival (OS)
 - Objective response rate (ORR)
 - Quality of life (QoL)
 - Treatment-related death

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2019, Issue 1);
- MEDLINE (1995 to January week 2 2019);
- Embase (1995 to 2019 week 2);
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) in July 2018;
- Clinicaltrials.gov in July 2018;
- Handsearching.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias + GRADE.

Ergebnisse

Anzahl und Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 2 Phase II clinical trials:
 - Aghajanian 2018: Chemotherapy-naïve women with EC (FIGO stage III or IVA/IVB EC), randomised to paclitaxel/carboplatin/bevacizumab (n=116), paclitaxel/carboplatin/temsirolimus (n=115) or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer, using historical controls for additional comparison. These women had FIGO stage III or IVA/IVB EC.
 - Oza 2015: Oral ridaforolimus compared with progestin or investigator choice of chemotherapy in women with metastatic or recurrent EC who have had progressive disease following one or two lines of chemotherapy and no hormonal therapy. Most women had stage IIIC and IVb disease (75%). The study enrolled 130 women; of the 65 participants in the comparator arm, 13 women received chemotherapy and 52 women received progestin.

Qualität der Studien:

Oza 2015	Aghajanian 2018	
+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	Allocation concealment (selection bias)
-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias): Overall survival
+	?	Blinding of outcome assessment (detection bias): Progression-free survival & tumour response rate
?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias): Toxicity
-	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	Other bias

Studienergebnisse:

- OS in first-line trial
 - Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in overall survival compared to the chemotherapy (HR 1.32, 95% CI 0.98 to 1.78; 231 participants; low-certainty evidence).
 - 68 deaths in 115 women and 58 deaths in 116 women were reported in the temsirolimus-containing regimen and comparator groups, respectively.
 - Participants were monitored up to 36 months.

- OS in second/third-line trial:
 - A single-agent mTOR inhibitor may result in little to no difference in overall survival compared to chemotherapy or hormonal therapy (HR 1.06, 95% CI 0.70 to 1.61; 130 participants; low-certainty evidence).
 - 93 deaths in 130 women were reported overall.
 - Participants were monitored up to 26 months.
- ORR in first-line trial:
 - Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in tumour response rate (RR 0.93, 95% CI 0.75 to 1.17; 231 participants; low-certainty evidence).
- ORR in second/third-line trial:
 - Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in tumour response rate (RR 0.22, 95% CI 0.01 to 4.40; 61 participants; low-certainty evidence).
- QoL: Neither study collected or reported data on this outcome.
- PFS in first-line trial:
 - Based on one study (Aghajanian 2018), administering an mTOR inhibitor-containing regimen may worsen progression-free survival compared to chemotherapy with bevacizumab (HR 1.43, 95% CI 1.06 to 1.93; 231 participants; low-certainty evidence). Participants were followed up to 24 months; 182 of 231 women progressed following treatment.
- PFS in Second/third-line trial:
 - Based on one study (Oza 2015), single agent mTOR inhibitor probably improves progression-free survival compared to chemotherapy or hormonal therapy (HR 0.53, 95% CI 0.31 to 0.91; 95 participants; moderate-certainty evidence). Participants were followed up to 14 months.
- Toxicity grade 3 or 4 in both trials:
 - Haematological:
 - Leucopenia: Data not reported.
 - Anaemia: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in risk of anaemia (RR 1.42, 95% CI 0.83 to 2.44; 357 participants; low-certainty evidence). Seventy-four participants had grade 3 or 4 anaemia in 357 participants.
 - Thrombocytopenia: Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in risk of thrombocytopenia compared to the non-mTOR inhibitor-containing regimen (RR 2.99, 95% CI 0.35 to 25.64; 357 participants; low-certainty evidence). Sixty participants had thrombocytopenia in 357 participants.
 - Neutropenia: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or 4 neutropenia (RR 0.95, 9% CI 0.83 to 1.07; 231 participants, 186 events; low-certainty evidence).
 - Haemorrhage: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater non-CNS haemorrhage (RR 0.34, 95% CI

0.04 to 3.19; 231 participants, 4 events; low-certainty evidence). There was no bleeding in the CNS reported in either the mTOR-containing or comparator groups.

- Gastrointestinal:
 - Nausea: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in nausea (grade ≥ 3) (RR 0.50, 95% CI 0.05 to 5.38; 126 participants, 3 events; low-certainty evidence).
 - Vomiting: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in vomiting (grade ≥ 3) (RR 5.00, 95% CI 0.24 to 102.10; 126 participants, 2 events; low-certainty evidence).
 - Anorexia: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in anorexia (RR 3.00, 95% CI 0.32 to 28.07; 126 participants; 4 events; low-certainty evidence).
 - Diarrhoea: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in diarrhoea (grade ≥ 3) (RR 7.00, 95% CI 0.89 to 55.25; 126 participants, 8 events; low-certainty evidence).
- Genitourinary: Data not reported.
- Skin:
 - Stomatitis: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in stomatitis (grade ≥ 3) (RR 9.00, 95% CI 0.49 to 163.75; 126 participants, 4 events; low-certainty evidence).
 - Mucositis: Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in an increase in mucositis (RR 10.42, 95% CI 1.34 to 80.74; 357 participants; low-certainty evidence). Ten participants had grade 3 or 4 mucositis in 357 participants.
- Vascular disorders:
 - Venous thrombosis: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater events of venous thrombosis (RR 1.23, 95% CI 0.53 to 2.86; 231 participants, 20 events; low-certainty evidence).
 - Pulmonary embolism: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater events of pulmonary embolism (RR 0.34, 95% CI 0.01 to 8.17; 231 participants, 1 event; low-certainty evidence).
- Neurological:
 - Peripheral: Neuropathy was reported in one study (Aghajanian 2018) with four events occurring in the mTOR inhibitor treatment group and five events occurring in the comparator group.
 - Central: Data not reported.
- Metabolic abnormalities:
 - Hyperglycaemia: mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in hyperglycaemia (RR 4.49, 95% CI 0.33 to 60.28; 357 participants; low-certainty evidence). Thirty-eight participants had grade 3 or 4 hyperglycaemia in 357 participants.
 - Hyperlipidaemia: mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in hyperlipidaemia (RR 7.58, 95% CI 0.94 to 60.97; 357 participants; low-certainty evidence). Seven participants had grade 3 or 4 hyperlipidaemia in 357 participants.

- Respiratory:
 - Interstitial pneumonitis: mTOR inhibitor-containing regimens appear to result in little to no difference in pneumonitis (any grade) (RR 7.36, 95% CI 0.88 to 61.52; 357 participants; low-certainty evidence). Eight participants had any grade of pneumonitis in 357 participants.

Anmerkung/Fazit der Autorinnen

Implications for practice

Based on only one clinical trial, there is preliminary evidence that administering mTOR-inhibitors as second/third-line treatment for women with advanced or recurrent endometrial cancer may improve progression-free survival, but there was little or no benefit in overall survival or tumour response rate. Also, based on only one clinical trial, the use of mTOR-containing regimens in treatment-naïve women probably does not result in improvements in progression-free survival, overall survival or tumour response. In women who were treatment-naïve or had prior treatment, there may be worsened toxicity in those who received mTOR-inhibitors compared to those who did not, although the toxicity event rate remained low. Based on these two studies, there is insufficient evidence to justify mainstream use of an mTOR inhibitor in either setting. We await the publication of at least five ongoing studies investigating the role of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer.

Kommentare zum Review

Die untersuchten Wirkstoffkombinationen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [1,2,3].

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Zielorientierung der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik (klinisch, apparatetechnisch oder operativ), die verschiedenen Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung, medikamentöse Behandlung) und insbesondere deren zeitliche und modulare Kombinationen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, d. h. Präkanzerosen, frühe Stadien, fortgeschrittene Stadien und Palliativsituation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Clinical Trials Database, PubMed zwischen Oktober 2014 und Juni 2015
- Ergänzende, extern durchgeführte Recherchen zu jeder Schlüsselfrage ohne Angabe der Recherche/des Zeitraums

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version 2011



Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien ¹	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie ^{2,3,4}		
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ⁴ . Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen ^{5,6}	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
	oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten		zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein ⁷		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten			

*Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinisch relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.

** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

*** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.

2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AMFW); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss T. Langer (OL)

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll/Soll nicht
B	Empfehlung	Sollte/Sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann/Kann verzichtet werden

Empfehlungen:

- Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie, die durch die Leitliniengruppe erarbeitet und im Rahmen von formalen Konsensusverfahren abgestimmt werden.

Statements:

- Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen

Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

- Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5.

Empfehlungen

9. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement
EK	Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach EC gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)
9.14	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine endokrine Therapie mit MPA (200 mg/d) oder MGA (160 mg/d) kann bei Frauen mit Rezidiv nach EC durchgeführt werden.
Level of Evidence 3	Literatur: [408], [294]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

294. Thigpen, J.T., et al., Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999. 17(6): p. 1736-44.

408. Kokka, F., et al., Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD007926.

9.15	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Bei Frauen mit Rezidiv nach EC führt eine endokrine Therapie mit MPA zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.
	Literatur: [294], [409]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

409. Covens, A.L., et al., Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 2011. 120(2): p. 185-8.

Hinweis: Der folgende Hintergrundtext aus 9.5 Chemotherapie bei Rezidiv scheint zum Kapitel 9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv zu gehören.

Hintergrund

Eine häufig angewandte Therapie bei Frauen mit EC-Rezidiv und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist eine Hormontherapie mit Gestagenen (z. B. Medroxyprogesteronacetat [MPA], Megestrolacetat [MGA]) oder Tamoxifen. Die Effektivität einer Hormontherapie bei Rezidiv nach EC gegenüber einer systemischen Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ ist allerdings nicht durch kontrollierte Studien belegt.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2010 konnten 6 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Hormontherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [408]. In keiner der untersuchten Studien wurde die Hormontherapie gegen eine systemische Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ verglichen. Hoch dosiertes MPA (1000 mg/d) war überraschenderweise gegenüber niedriger dosiertem MPA (200 mg/d) mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko und einem verkürzten progressionsfreien Intervall assoziiert. Eine Hormontherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.

Die Ansprechraten auf eine Hormontherapie liegen bei 10 % bis 30 %. So fanden etwa Lentz et al. [295] in einer prospektiven Phase-II-Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) eine Ansprechrate von 24 % (13/54) auf MGA 800 mg/d. Thigpen et al. 1999 [294] fanden unter MPA 200 mg/d eine Ansprechrate von 25 % (36/145). In einer weiteren GOG-Studie erreichte Tamoxifen 20 mg/d eine Ansprechrate von 10 % (7/68) [411].

Das Ansprechen des fortgeschrittenen bzw. rezidierten EC in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus wurde am besten in der Arbeit von Thigpen et al. 1999 [294] untersucht. In dieser Studie, deren primäres Studienziel der Wirksamkeitsvergleich von 200 und 1000 mg MPA war, lag in 132 von 299 Fällen der Hormonrezeptorstatus vor. Die Ansprechraten lagen bei 37 % und 26 % bei positivem Progesteron- und Östrogenrezeptor gegenüber 8 % und 7 % bei negativem Progesteron- und Östrogenrezeptor. Dieser Unterschied im Ansprechen war ebenso statistisch signifikant wie die bessere Wirkung von MPA bei G1-/G2-Tumoren gegenüber schlecht differenzierten Endometriumkarzinomen. Allerdings wurden in dieser retrospektiven Subgruppenanalyse die Hormonrezeptoren und das Grading nicht zentral bestimmt. Der Zusammenhang zwischen der Expression des Hormonrezeptors und der Wirkung einer Hormontherapie ist also wahrscheinlich. Da sich die biologischen Eigenschaften des Tumors bei der Progression verändern, erscheint eine erneute Untersuchung der Rezeptoren und des Gradings am Rezidivtumor sinnvoll.

Die Hormontherapie hat eine gewisse Wirksamkeit und gleichzeitig wenig Nebenwirkungen. Sie stellt deshalb bei den oft älteren und multimorbiden EC-Patientinnen eine erwägenswerte Alternative zu einer Chemotherapie dar. Die Entscheidung zur Durchführung einer Hormontherapie kann daher unter Berücksichtigung individueller Entscheidungskriterien und mit dem Hinweis auf die gute Verträglichkeit getroffen werden.

408. Kokka, F., et al., Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD007926.

294. Thigpen, J.T., et al., Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999. 17(6): p. 1736-44.

295. Lentz, S.S., et al., High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol, 1996. 14(2): p. 357-61.

411. Thigpen, T., et al., Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 2001. 19(2): p. 364-7.

9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine systemische Chemotherapie kann bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.
Level of Evidence 1	Literatur: LA [127]. [410]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

127. (IKNL), I.K.N. Endometriumcarcinom. Versie: 3.0, 24.10.2011. Landelijke richtlijn. 2011; Available from: <http://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>.

410. Vale, C.L., et al., Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: p. CD003915.

9.17	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach EC ist nicht erwiesen. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten EC gelten Platinsalze, Anthrazykline und Taxane. Die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel hat sich als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert.
	Literatur: [410]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

Hintergrund

Die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC wurde im Gegensatz zur operativen Therapie und zur Hormontherapie in einer Vielzahl von randomisierten Studien untersucht. Allerdings gibt es keine Studien zum Vergleich der Chemotherapie mit Best Supportive Care, endokriner Behandlung oder anderen nicht-chemotherapeutischen Therapiemaßnahmen.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2012 wurden 14 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert [410]. In acht randomisierten Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Dublekken und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. In einer Metaanalyse dieser acht Studien führte eine intensivere Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine intensivere Chemotherapie um 14 % gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der mittleren Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate zugunsten der Kombinationschemotherapien. Intensivere Chemotherapieschemata führten außerdem auch zu einer signifikant höheren Toxizität, v. a. zu Myelosuppression und gastrointestinalen Nebenwirkungen.

In den anderen randomisierten Studien dieser Metaanalyse wurden verschiedene Chemotherapiedublekken bzw. verschiedene Einzelsubstanzschemata verglichen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede, so dass eine optimale Chemotherapiesubstanz oder eine Chemotherapiekombination nicht empfohlen werden kann. Aktive Substanzen sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid.

In den letzten Jahren hat sich in der Praxis die Kombination von **Carboplatin und Paclitaxel** als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert und wird in der niederländischen Leitlinie neben einer Kombination aus Doxorubicin/Cisplatin +/-Paclitaxel für fitte Patientinnen empfohlen [127]. Sie wurde wissenschaftlich bisher nur in kleineren Studien untersucht. Eine Phase-III-Studie [373] (GOG 209) verglich Paclitaxel/Adriamycin/Cisplatin mit Paclitaxel/Carboplatin beim fortgeschrittenen oder rezidierten EC und stellte bei vergleichbarer Effektivität der beiden Therapien eine bessere Verträglichkeit für Paclitaxel/Carboplatin fest. Die Studie ist bisher nicht voll publiziert und liegt nur als Abstract vor [373].

Die Ausführungen zum „Off-Label-Use“ sind zu beachten (s. Kapitel 8 „Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms“). Allerdings ist hier das Kriterium der lebensbedrohlichen Erkrankung zweifelsfrei erfüllt. Für die Gabe von Adriamycin/Cisplatin, Adriamycin/Cisplatin/Paclitaxel sowie Carboplatin/Paclitaxel in diesen Indikationen liegen belastbare Phase-III-Studien vor.

In der niederländischen Leitlinie wird die Kombination aus Cisplatin/Doxorubicin als das am besten untersuchte und wirksamste Chemotherapieprotokoll beim fortgeschrittenen und rezidivierenden EC empfohlen [127]. Die Ergänzung der Dublette durch Paclitaxel steigert die Wirkung der Chemotherapie nur geringfügig, führt aber zu einer höheren Neuropathie- und Neutropenierate und muss zur Vermeidung infektiöser Komplikationen mit G-CSF-Support durchgeführt werden.

In einer retrospektiven Analyse von 216 Patientinnen der SGSG012/GOTIC004/INTERGROUP-Studie berichteten Nagao et al. [412], dass die Sequenz 1) Platin/Taxan palliativ nach Platin/Taxan adjuvant effektiver war als die Sequenz 2) Platin/Taxan palliativ nach Anthrazyklin/Platin adjuvant oder die Sequenz 3) Anthrazyklin/Platin palliativ nach Platin/Taxan adjuvant. Das progressionsfreie Intervall und die Gesamtüberlebensdauer war nach der Sequenzbehandlung 1) mit 10 und 48 Monaten signifikant länger als nach Sequenz 2) mit 9 und 23 Monaten bzw. 3 und 12 Monate nach der Sequenz 3) [412].

373. Miller D, F.V., Fleming G, Mannel R et al., Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 2012(125): p. 771-773.

410. Vale, C.L., et al., Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: p. CD003915.

412. Nagao, S., et al., What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015. 76(2): p. 335-42.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2020) am 01.12.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Endometrial Neoplasms"]
2	(endometr* NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*)):ti,ab,kw
3	{OR #1-#2}
4	#3 with Cochrane Library publication date from Dec 2015 to present,

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.12.2020

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms/therapy[mh]
2	endometr*[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	(#2 AND #3) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

#	Suchfrage
	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2015/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.12.2020

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms[mh]
2	endometr*[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(((#5) AND ("2015/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Evidenztabelle, Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Evidenztabelle_1.0.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
4. **Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L.** PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(10):Cd012160. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012160.pub2>.

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

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