

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	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	43
5.2	Stellungnahme Amgen GmbH	82
5.3	Stellungnahme Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie.....	86

5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	94
5.5	Stellungnahme AIO, DGHO, DGVS.....	100
D.	Anlagen	124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	124
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	146

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 „Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen 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 „Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen 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 „Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen 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:

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

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

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

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magenkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Trifluridin/Tipiracil

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. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Carmustin, Ramucirumab sowie die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil zugelassen.
- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht angezeigt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung daher nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. April 2020
 - Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird vor dem Hintergrund festgelegt, dass 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome darstellen. Daher wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für andere Histologien bestimmt.

Insgesamt ist festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem Adenokarzinom des Magens mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) die Evidenz limitiert ist.

Aus der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Hinweise ableiten, dass bei Adenokarzinomen des Magens mit MSI-H oder einer dMMR bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom MSI/dMMR-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert mehrere Therapielinien. Für Patientinnen und Patienten, die eine vorherige systemische Therapie erhalten haben und für Patientinnen und Patienten, die bereits zwei oder mehr vorherige systemische Therapien erhalten haben, kommen gemäß vorliegender Evidenz verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen a) Erwachsenen mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie und b) Erwachsenen mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien, unterschieden.

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Laut Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen gemäß Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Diese Behandlungsoptionen werden zudem in aktuellen Leitlinien im Rahmen der Empfehlungen für eine systemische Therapie erwähnt.

In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt. Demgegenüber wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab als Monotherapie durch den G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt, vor dem Hintergrund, dass keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden. Ramucirumab als Monotherapie wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Laut aktuellen Leitlinien werden für die vorliegende Behandlungssituation zudem die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) empfohlen. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Behandlungsoptionen vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet:

- Irinotecan,
- Docetaxel,
- Paclitaxel,
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

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.

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Laut aktuellen Leitlinien und Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird für die vorliegende Behandlungssituation nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien, eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil empfohlen. Trifluridin/Tipiracil ist bei Patientinnen und Patienten zugelassen, welche bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 vom G-BA für

Trifluridin/Tipiracil ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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:

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 061 vorgelegt.

Bei der Studie KEYNOTE-061 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Progress während oder nach einer Erstlinientherapie mit einer Platin/Fluoropyrimidin-Doublette eingeschlossen. Zu Studienbeginn war der Einschluss von Patientinnen und Patienten unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand(PD-L1)-Expression des Tumors möglich. Mit Protokoll-Amendment 7 wurden ab dem 20.03.2016 nur noch Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren eingeschlossen. Insgesamt hatten 99 (33 %) vs. 96 (32 %) Patientinnen und Patienten keine PD-L1-Expression des Tumors. Der Einschluss war auf Patientinnen und Patienten mit Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS) ≤ 1 beschränkt. 592 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 296) oder Paclitaxel (N = 296) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Europa, Israel, Nordamerika, Australien vs. Asien (einschließlich Japan, Korea, Hongkong, Taiwan, Malaysia, Philippinen, Singapur) vs. Rest der Welt (einschließlich Südamerika)), Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate) und PD-L1-Expression des Tumors (positiv vs. negativ).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

In der Studie KEYNOTE-061 wurde Paclitaxel im 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1, 8 und 15 in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. mit einer darauffolgenden Pause an Tag 22 verabreicht. Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE-061 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der

Ärztin bzw. des Arztes oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Zusätzliches Abbruchkriterium war für Pembrolizumab eine Behandlung mit maximal 35 Zyklen.

Die Studie wurde in 140 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nord- und Südamerika in dem Zeitraum von Mai 2015 bis Juni 2021 durchgeführt.

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-061 waren das Gesamtüberleben und das Progressionsfreie Überleben, jeweils bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben bei allen Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1-Status des Tumors sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignisse erhoben. Bei allen Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE-061 erfolgte eine Bestimmung der Mikrosatellitenstabilität des Tumors. Insgesamt hatten 15 von 296 (< 1 %) Patientinnen und Patientinnen im Interventionsarm und 12 von 296 (< 1 %) Patientinnen und Patientinnen im Vergleichsarm Tumore mit MSI-H (Magen- oder GEJ-Tumor).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des letzten Datenschnitts zu Studienende vom 10.06.2021 herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte liegen ausschließlich Ergebnisse des Datenschnitts vom 26.10.2017 vor.

1. Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H (N = 11 Interventionsarm; N = 10 Vergleichsarm).

Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs mit MSI-H werden indes nicht in der relevanten Teilpopulation berücksichtigt. Gemäß Leitlinien werden Karzinome des gastroösophagealen Übergangs teilweise dem Magenkarzinom zugeordnet (je nach Lokalisation). Für die Nutzenbewertung liegen keine Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs vor, die gemäß Leitlinien als Magenkarzinome klassifiziert werden. Somit bleibt unklar, ob ein Teil der ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung hätte berücksichtigt werden müssen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel. Unter Berücksichtigung des breiten Konfidenzintervalls [0,08; 0,80] sowie vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Somit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung nicht möglich.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde in der Studie KEYNOTE 061 mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich kein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Symptomatik, erhoben mittels der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-STO22-Fragebögen Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse über den Studienverlauf getrennt für die beiden Behandlungsarme deskriptiv dar.

Vor dem Hintergrund einer geringen Anzahl der Studienteilnehmenden, welche nach Zensierung in die Auswertung in der ohnehin schon kleinen relevanten Teilpopulation eingehen, werden die vorgelegten Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 als nicht verwertbar eingeschätzt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse über den Studienverlauf getrennt für die beiden Behandlungsarme deskriptiv dar.

Vor dem Hintergrund einer geringen Anzahl der Studienteilnehmenden, welche nach Zensierung in die Auswertung in der ohnehin schon kleinen relevanten Teilpopulation eingehen, werden die vorgelegten Auswertungen des patientenberichteten Endpunktes EQ-5D VAS als nicht verwertbar eingeschätzt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 061 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben.

Entsprechend den Ausführungen zu den Endpunkten der Symptomatik und des Gesundheitszustands werden die vom pharmazeutischen Unternehmer für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Dossier vorgelegten Ereigniszeitanalysen für die Bewertung als nicht bewertbar eingeschätzt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Teilnehmenden der Studie KEYNOTE 061 traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

spezifische UE

Aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation sind die Daten bezüglich der spezifischen UE nicht verwertbar.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab liegen aus der Studie KEYNOTE 061 Ergebnisse im Vergleich zu Paclitaxel zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H (N = 11 Interventionsarm; N = 10 Vergleichsarm).

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Somit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung nicht möglich.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls eine damit einhergehende geringe Präzision vor.

Somit wird für Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-061 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Es ergeben sich jedoch deutliche Unsicherheiten aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation.

In der Gesamtschau wird somit die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

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.

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 und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H und mindestens 2 vorherigen Therapien aus der Kohorte K (jeder fortgeschrittene Tumor (außer Kolorektalkarzinom) mit MSI-H) (N = 23).

Neben dem primären Endpunkt Objektive Ansprechrates 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 und TAGS vor.

Studie TAGS

Bei der Studie TAGS handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, Phase III Studie in der Trifluridin/Tipiracil + Best supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergang (GEJ). Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens 2 vorangegangene Therapieregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Insgesamt wurden 507 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 337) oder Placebo + BSC (N = 170) zugeteilt. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Vergleich einzelner Arme primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation des Trifluridin/Tipiracil-Arms (Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des GEJ) heran. Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend Ergebnisse der Teilpopulation unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ vor (N = 239).

Die Studie wurde in 110 Studienzentren in Europa, Asien und Nord-Amerika in dem Zeitraum von Februar 2016 bis Januar 2018 durchgeführt.

Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

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.

MSI-H/dMMR Tumorstatus

Pembrolizumab ist für Erwachsene zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, zugelassen.

Entsprechend berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur die Kohorte K aus der Studie KEYNOTE 158, in die Patientinnen und Patienten mit dMMR/MSI H eingeschlossen wurden.

Aufseiten der Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zum Vorliegen des MSI-H/dMMR Status vor.

Der Stellenwert des MSI-H/dMMR Tumorstatus ist zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend bewertbar.

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse zum Vergleich einzelner Arme zwischen Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-158) und Trifluridin/Tipiracil (Studie TAGS) vor. Für den Trifluridin/Tipiracil-Arm der Studie TAGS zieht er für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und schwere UE die Gesamtpopulation heran. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben mit der Teilpopulation mit Adenokarzinom des Magens der Studie TAGS vor.

Es handelt sich bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme um Vergleiche ohne Brückenkomparator. 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 in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme 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 und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien, 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 nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Der G-BA unterscheidet zwei Patientengruppen unter Berücksichtigung der Anzahl der vorherigen Therapien.

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der abgeschlossenen, multizentrischen, offenen RCT KEYNOTE 061 zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel vorgelegt.

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H (N = 11 Interventionsarm; N = 10 Vergleichsarm).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Somit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung nicht möglich.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls eine damit einhergehende geringe Präzision vor.

Somit wird für Pembrolizumab als Monotherapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil bestimmt.

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 TAGS 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 und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie
- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation werden als unterschätzt erachtet. Die maßgeblichen Gründe hierfür liegen in der Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren diagnostiziert werden und im Betrachtungsjahr eine metastasierte Erkrankung aufweisen sowie in der Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, bei denen zwar keine Fernmetastasen vorliegen, aber der Tumor inoperabel ist. Zudem wurden für Patientenpopulation a und b jeweils nur die Patientinnen und Patienten erfasst, die tatsächlich eine Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten haben. Für die Obergrenze sind indes die Patientinnen und Patienten mit einem Progress relevant (Patientinnen und Patienten, die grundsätzlich für eine Therapie infrage kommen).

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 Magenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorable 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 und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 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 bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/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				
a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²				
Ramucirumab – Kombination mit Paclitaxel				
Ramucirumab	kontinuierlich, an Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	2	26,0
Paclitaxel	kontinuierlich, an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
Ramucirumab - Monotherapie				
Ramucirumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien				
Trifluridin/Tipiracil	kontinuierlich, 2 x täglich an Tag 1-5 und 8-12 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	10	130,0

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.

² Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (Monotherapie) sind nicht im Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb diese Kosten nicht dargestellt werden.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).³

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ 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					
a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe Fehler! Textmarke nicht definiert.					
Ramucirumab – Kombination mit Paclitaxel					
Ramucirumab	8 mg / kg = 616 mg	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,0	26,0 x 500 mg + 52,0 x 100 mg
Paclitaxel	80 mg / m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 2 x 30 mg	39,0	39,0 x 100 mg + 78,0 x 30 mg
Ramucirumab - Monotherapie					
Ramucirumab	8 mg / kg = 616 mg	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur					

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien					
Trifluridin/Tipiracil	65 mg	130 mg	2 x 20 mg + 6 x 15 mg	130,0	260,0 x 20 mg + 780,0 x 15 mg

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	102,13 €	1,77 €	4,31 €	96,05 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,43 €	1,77 €	13,20 €	274,46 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	1,77 €	40,80 €	398,57 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	1,77 €	204,00 €	1 935,54 €
Trifluridin/Tipiracil 15 mg/6,14 mg	60 FTA	2 348,73 €	1,77 €	93,46 €	2 253,50 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg/8,19 mg	60 FTA	3 112,42 €	1,77 €	124,62 €	2 986,03 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat					

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Paclitaxel							
Dexamethason ⁴ 20 mg	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	39,0	91,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	23,67 €	1,77 €	5,81 €	16,09 €	39,0	251,00 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	19,77 €	1,77 €	0,40 €	17,60 €	39,0	137,28 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten; AMP = Ampullen							

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 23. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie 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	23. Februar 2021	Bestimmung 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

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: Magenkarzinom mit MSI-H oder 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 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) 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 fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms 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“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

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:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

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

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

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magenkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

- c) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Trifluridin/Tipiracil

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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		

Studie KEYNOTE 061: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studiendesign: randomisiert, offen

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung

Herangezogener Datenschnitt: 10. Juni 2021

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert ^a

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-77) sofern nicht anders indiziert.

		[95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		[95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	11	II.n. e. [6,1; n. b.] 5 (45,5)	10	III.8,9 [1,6; 16,7] 9 (90,0)	0,25 [0,08; 0,80] 0,020

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Progressionsfreies Überleben (PFS)^{b,c}					
	11 ^d	18,3 ^e [1,1; -] 8 (72,7)	10 ^d	3,6 ^e [1,6; 16,7] 9 (90,0)	0,44 [0,16; 1,19] ^f 0,105 ^{f,g}
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^h					
keine verwertbaren Daten					
Symptomatik (EORTC QLQ-STO22)^h					
keine verwertbaren Daten					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^h					
keine verwertbaren Daten					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30^h
keine verwertbaren Daten

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	11	0,9 [0,1; 10,7] 11 (100)	10	2,2 [0,1; 6,0] 9 (90,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	11	n. e. [3,3; n. b.] 5 (45,5)	10	n. e. [9,4; n. b.] 2 (20,0)	2,59 [0,50; 13,41] 0,256
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	11	n. e. [2,1; n. b.] 5 (45,5)	10	n. e. [1,0; n. b.] 3 (30,0)	1,60 [0,38; 6,68] 0,523
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	11	n. e. 0 (0)	10	n. e. [12,3; n. b.] 1 (10,0)	–; 0,289
spezifische UE					
keine verwertbaren Daten					
^a HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell (unstratifiziert, unadjustiert); im Falle von 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm Score-Test. ^b Daten aus: Dossier zu Pembrolizumab Modul 4C vom 18.07.2022. ^c primäre Analyse nach BIRC. ^d Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie. ^e Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten. ^f Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate. ^g Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme). ^h Auswertungen liegen nur zum Datenschnitt vom 26.10.2017 vor. Verwendete Abkürzungen: BICR = Blinded Independent Central Review; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; EQ-5D = EuroQoL-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = versus					

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

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

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 Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

ca. 60 – 80 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

ca. 20 – 30 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 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 und Patienten mit Magenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie 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 Tumorable 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 und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁶	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Ramucirumab – Kombination mit Paclitaxel</i>	
Ramucirumab	71 049,68 €
Paclitaxel	18 195,84 €
Gesamt	89 245,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	479,61 €
<i>Ramucirumab – Monotherapie</i>	
Ramucirumab	71 322,95 €

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

⁶ Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (Monotherapie) sind jedoch nicht im Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb diese Kosten nicht dargestellt werden.

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trifluridin/Tipiracil	42 234,96 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 - 17,4	870 € - 1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39,0	3 900 €
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1 - 2	26,0 - 26,1	2 600 € - 2 610 €

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 nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien
- 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 Internetseite 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 13.03.2023 B7

(<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. Dezember 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Magenkarzinom (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-840)

Modul 1
(PDF 1,26 MB)

Modul 2
(PDF 629,80 kB)

Modul 3
(PDF 1,30 MB)

Modul 4C
(PDF 8,25 MB)

Modul 4C Anhang 4G
(PDF 1,55 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 4,36 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/860/>

01.11.2022 - Seite 1 von 4

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

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen- [...] Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie

- Trifluridin/Tipiracil

Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vor dem Hintergrund festgelegt, dass 95% der Magenkarzinome Adenokarzinome darstellen. Daher wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für andere Histologien bestimmt.

zu Patientenpopulation a):

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

- Irinotecan,
- Docetaxel,
- Paclitaxel,
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

Stand der Information: Juni 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:

Nutzenbewertung IQWiG

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/860/>

01.11.2022 - Seite 2 von 4

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 Ärztgesellschaften 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-840*). 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

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 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[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
Amgen GmbH	21.11.2022
Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie	21.11.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022
AIO, DGHO, DGVS	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. Engin Gürlevik	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Wiefarn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Retteibach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Herr Dr. Hecker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Stein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie						
Herr Prof. Dr. Büttner	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AIO, DGHO, DGVS						
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
Herr Prof. Dr. Vogel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Möhler	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	21.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

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	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)
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 & 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	c) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der abgeschlossenen, multizentrischen, offenen RCT KEYNOTE 061 zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel vorgelegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Brückenkomparator 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. 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,	Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H (N = 11 Interventionsarm; N = 10 Vergleichsarm). Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Somit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung nicht möglich. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls eine damit einhergehende geringe Präzision vor. d) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
somit war ein indirekter Vergleich mit Brückenkomparator 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 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	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil bestimmt. 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 TAGS 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. Somit wird für Pembrolizumab als Monotherapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 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	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erklärbar sind. Die indirekten Vergleiche sollten deswegen in der Nutzenbewertung vollumfänglich eingeschlossen werden. • Homogene Ergebnisse, die sich durch die Tumorphathogenese und den Biomarkerstatus tumorübergreifend erklären lassen: Tumorübergreifend zeigen sich trotz der „heterogenen“ Situation 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).	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 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.	b) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</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 und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien, 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	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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-Komparator-Studien kann in den vorliegenden Anwendungsgebieten nicht nachgekommen werden, weil die kleinen Patientenzahlen schon gar keine RCT mit auch nur einem Komparator 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. 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.	

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	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)
	Anwendung des Evidenzkriteriums im vorliegenden Nutzendossier 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:	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)
	Kohorte L der Studie KEYNOTE 158 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten verfügbar waren. 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:	Die Ausführungen 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)
	MSD bedauert das editorische Versehen denn die Rechnung beruht auf den Angaben für das Jahr 2023.	
Teilanwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom		
AWG B S. I.6, Zeilen 17 – 21	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 Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.
S. I.11, Zeilen 30 - 37		

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)
	Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab gemäß Fachinformation. Alle Patientinnen hatten zuvor eine platinbasierte Therapie erhalten. Der Ausschluss dieser Studie ist daher nicht nachvollziehbar.“ Vorgeschlagene Änderung: 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 Ansprechrare 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	

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)
	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) 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];	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

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)
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: 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	Die Ausführungen 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)
	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.	Die Ausführungen 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)
	Begründung: 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.	
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)-	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. a) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR)</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)
	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 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	<u>und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> <u>Morbidität</u> <i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Symptomatik, erhoben mittels der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-STO22-Fragebögen Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse über den Studienverlauf getrennt für die beiden Behandlungsarme deskriptiv dar. Vor dem Hintergrund einer geringen Anzahl der Studienteilnehmenden, welche nach Zensierung in die Auswertung in der ohnehin schon kleinen relevanten Teilpopulation eingehen, werden die vorgelegten Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 als nicht verwertbar eingeschätzt.

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)
	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: Es erfolgte für insgesamt 3 Patienten (2 Patienten im Pembrolizumab-Arm, 1 Patient im Paclitaxel-Arm) eine Zensurierung an Tag 1 aufgrund fehlender Folgeerhebungen. 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	<i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse über den Studienverlauf getrennt für die beiden Behandlungsarme deskriptiv dar. Vor dem Hintergrund einer geringen Anzahl der Studienteilnehmenden, welche nach Zensurierung in die Auswertung in der ohnehin schon kleinen relevanten Teilpopulation eingehen, werden die vorgelegten Auswertungen des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D VAS als nicht verwertbar eingeschätzt. <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)</i> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 061 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Entsprechend den Ausführungen zu den Endpunkten der Symptomatik und des Gesundheitszustands werden die vom

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)
	patientenberichteten Endpunkten trotz der für 3 Patienten fehlenden Folgerhebung und der dadurch bedingten Zensierung an Tag 1 verwertbar.	pharmazeutischen Unternehmer für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Dossier vorgelegten Ereigniszeitanalysen für die Bewertung als nicht bewertbar eingeschätzt.
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: 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	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. a) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls eine damit einhergehende geringe Präzision vor.

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)
	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 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom betrachtet.“ Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	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 publizierten getrennten Analysen für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens bzw. des gastroösophagealen	b) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</u> <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. <u>MSI-H/dMMR Tumorstatus</u> Pembrolizumab ist für Erwachsene zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, zugelassen. Entsprechend berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur die Kohorte K aus der Studie KEYNOTE 158, in die Patientinnen und Patienten mit dMMR/MSI H eingeschlossen wurden.

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)								
	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. Tabelle 1: Übersicht der p-Werte für Interaktion für das Subgruppenmerkmal „Primäre Lage des Tumors“ aus dem Nutzendossier 2019-10-15-D-493 <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	Aufseiten der Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zum Vorliegen des MSI-H/dMMR Status vor. Der Stellenwert des MSI-H/dMMR Tumorstatus ist zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend bewertbar. <u>Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse zum Vergleich einzelner Arme zwischen Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-158) und Trifluridin/Tipiracil (Studie TAGS) vor. Für den Trifluridin/Tipiracil-Arm der Studie TAGS zieht er für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und schwere UE die Gesamtpopulation heran. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben mit der Teilpopulation mit Adenokarzinom des Magens der Studie TAGS vor. Es handelt sich bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme um Vergleiche ohne Brückenkomparator. 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 in der vorliegenden Situation
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)
		eines Vergleichs einzelner Arme 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 und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien, nicht belegt ist.
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:	Die Ausführungen 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)
	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 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:	

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 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 unklar, ob FOLFIRI die geeignete Option im Sinne der zVT darstellen würde. Vorgeschlagene Änderung:	

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)
	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 wurden entsprechend des Therapiealltages behandelt, es ist davon	Die Ausführungen 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)
	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	Die Ausführungen 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)
	geändert. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer 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:	

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)
	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 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:	Die Ausführungen 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)
	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 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.	

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)
	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. 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, Thirot-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: Juni 2021 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

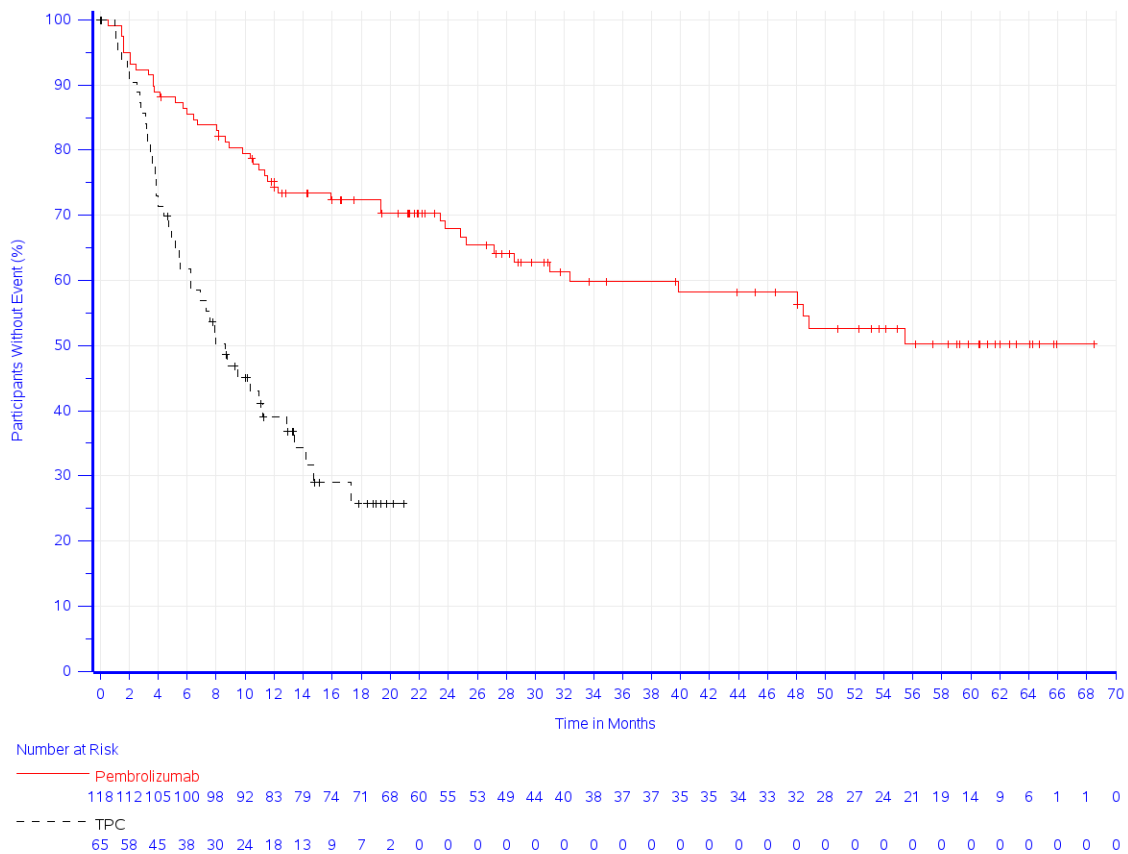
Teilanwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom

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	
	Participants with Event N ^a n (%)	Median Time ^b in Months [95 %-CI]		Participants with Event N ^c 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 Amgen GmbH

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anerkennung indirekter Vergleiche In der vorliegenden IQWiG-Dossierbewertung A22-77 wurde für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei der Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) zu Fragestellung 2 vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ohne Brückenkompator vorgelegt. Diese werden vom IQWiG aus methodischen Gründen nicht akzeptiert. Ebenso rät das IQWiG in seinem aktuellen Methodenpapier weiterhin von der routinemäßigen Anwendung indirekter Vergleiche aufgrund „noch zahlreiche[r] ungelöste[r] methodische[r] Probleme“ ab (IQWiG 2022). Jedoch werden indirekte Vergleiche explizit in § 4 Abs. 7 AM-NutzenV als Möglichkeit zum Nachweis eines Zusatznutzens genannt, sofern keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt oder die vorliegende direkt vergleichende Evidenz nicht ausreichend zur Bewertung des Zusatznutzens ist. Indirekte Vergleiche sollten – sofern keine direkten vergleichenden Daten vorliegen oder diese nicht ausreichen – als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels akzeptiert und herangezogen werden. Insbesondere für kleine Patientenpopulationen mit spezifischen Mutationen, die besonders von einer zielgerichteten Therapie profitieren, sind randomisierte Studien schwer zu realisieren.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 21.11.2022.

5.3 Stellungnahme Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie

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 Vorthherapie 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 Frequenz der genannten Entitäten in den Tumorstadien III und IV, da diese Punkte auch in der IQWiG-Bewertung aufgegriffen werden.	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)
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 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	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die 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)
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. 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	Die 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)
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 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	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 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.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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:	
	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., ADELBERG, 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., EGTHUIJSEN, 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 Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe oder Trifluridin/Tipiracil fest. Hieraus bildet das IQWiG die Patient:innengruppe 1, während oder nach einer vorherigen Therapie, und die Patient:innengruppe 2, während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien. Für Patient:innengruppe 2 sei ein Zusatznutzen nicht belegt, für Patient:innengruppe 1 sieht das Institut einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Auf Endpunktebene attestiert das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben, in der Gesamtschau sei jedoch eine Quantifizierung des Zusatznutzens aufgrund der geringen Anzahl der Patient:innen in der Teilpopulation nicht möglich. Das führe zu einer geringen Präzision bei den Nebenwirkungsendpunkten. Der Hersteller beansprucht im Dossier wegen der Vorteile im Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen erheblichen	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen für Patient:innengruppe 1 und einen nicht quantifizierbaren für Patient:innengruppe 2.	
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 medizinischen 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 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.	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)
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 zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
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	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)
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 zwischenzeitlich 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 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:

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:	

5.5 Stellungnahme AIO, DGHO, DGVS

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab, Magenkarzinom
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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 Magenkarzinoms. Pebrolizumab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Magenkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab <table><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><tr><td>1 vorherige Therapie</td><td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td></tr><tr><td>≥2 vorherige Therapien</td><td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td></tr></table> Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie Unsere Anmerkungen sind: Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen.	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	1 vorherige Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	≥2 vorherige Therapien	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																		
1 vorherige Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																		
≥2 vorherige Therapien	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt																		

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten Studie KEYNOTE 061 zum Vergleich von Pembrolizumab vs Paclitaxel sowie von KEYNOTE 158, einer offenen, einarmigen Multikohortenstudie zur Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Pat. mit unterschiedlichen soliden, MSI-H/dMMR Tumoren. Die im Dossier ausgewertete Kohorte in KEYNOTE 158 bestand aus 23 Pat., in KEYNOTE 061 aus 21 Pat. Letztere Zahl weicht etwas von den publizierten Daten ab (n=27). • Pembrolizumab führte bei Pat. nach einer systemischen Vortherapie zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Paclitaxel, sowie zur statistisch nicht signifikanten Erhöhung der Ansprechrate und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. • Pembrolizumab führte bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,9 Monaten. Im indirekten Vergleich liegen die Ergebnisse von Pembrolizumab deutlich oberhalb der Ergebnisse unter Trifluridin/Tipiracil. • Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab in KEYNOTE 061 und KEYNOTE 158 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag in KEYNOTE 061 mit 14 vs 35% deutlich unter der Nebenwirkungsrate von Paclitaxel. • 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)). Für Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und MSI-H/dMMR wird die PD-1 Inhibition spätestens in der zweiten Behandlungslinie zu empfehlen.	
2. Einleitung Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Eine Gruppe von Patienten hat ein hereditäres Risiko. Die Prognose der Patienten wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt. In frühen und lokal begrenzten Stadien ist	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium palliativ. Therapiemodalitäten sind vor allem Operation und medikamentöse Tumorthherapie [1-3]. Trotz einiger Fortschritte in den letzten 10 Jahren ist die krebsspezifische Mortalität mit 70% sehr hoch.	
3. Stand des Wissens Die Abbildung 1 zeigt den Algorithmus für die Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom. Abbildung 1: Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2] <pre> graph TD A[Fortgeschrittenes Magenkarzinom] --> B[Zweitlinientherapie] B --> C[Keine Kontraindikationen] B --> D[Kontraindikationen gegen Chemotherapie] B --> E[Kontraindikationen gegen anti-angiogene Therapie] B --> F[MSI-H] C --> G[Ramucirumab-Paclitaxel] D --> H[Ramucirumab Monotherapie] E --> I[Taxan oder Irinotecan] F --> J[Pembrolizumab] </pre> Die Evidenz-basierten Chemotherapie-Optionen in dieser Situation sind Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan, die vergleichbare Wirksamkeit bei unterschiedlichen substanztypischen Toxizitäten	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aufweisen [4-7]. Irinotecan kann bevorzugt bei vorbestehender Neuropathie eingesetzt werden, ist aber beim Magenkarzinom nicht zugelassen durch die EMA. Ein aktueller Beschlussentwurf des G-BA sieht die Anerkennung eines Off-Label-Status für Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel vor. Ramucirumab plus Paclitaxel ist durch die EMA zugelassen. Die Hinzunahme des anti-vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (VEGFR-2) Antikörpers Ramucirumab zu Paclitaxel erhöht die Tumoransprechrates und verlängert das Progressions-freie und das Gesamtüberleben entsprechend der Ergebnisse der Phase III RAINBOW Studie [8]. Bereits in der Phase III REGARD Studie zeigte Ramucirumab Monotherapie bei allerdings niedriger radiologischer Ansprechrates eine verlängerte Überlebenszeit gegenüber Placebo [9]. Die Abbildung 2 zeigt den Algorithmus für die Drittlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom. Abbildung 2: Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[Fortgeschrittenes Magenkarzinom] --> B[Drittlinientherapie] B --> C[Chemotherapie] B --> D[Personalisierte Therapieempfehlung aus molekularem Tumorboard entsprechend ESCAT Level I oder II] C --> E[Orale Therapie möglich] C --> F[i.v. Therapie bevorzugt] E --> G[Trifluridin-Tipiracil] F --> H[Taxan oder Irinotecan] </pre> In der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom in der dritten Linie und darüber hinaus besteht die beste Evidenz für Trifluridin–Tipiracil (FTD/TPI) basierend auf der Phase III TAGS Studie. Das mediane Gesamtüberleben mit FTD/TPI versus Placebo war in der Gesamtgruppe, Drittlinienkohorte und in der Viertliniengruppe signifikant verbessert [10]. Bei Durchführbarkeit einer oralen Therapie sollte daher FTD/TPI zur Anwendung kommen, alternativ bei Präferenz für eine i.v. Therapie kann Irinotecan oder ein Taxan gegeben werden, wenn nicht bereits in einer früheren Therapielinie verwendet. Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch einen Patienten mit Magenkarzinom ein [11]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Basenfehleinsparungen in die DNS durch Fehlfunktion der Mismatch-Repair-Enzyme. MSI-H/dMMR wird bei	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
etwa 15% der Pat. mit Magenkarzinomen nachgewiesen, findet sich in fortgeschrittenen Stadien allerdings deutlich seltener als in frühen Stadien. Daten zu Pembrolizumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom nach Vortherapie in der palliativen Situation <table> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th><th>Risikogruppe</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>RR²</th><th>PFÜ⁴ (HR³)</th><th>ÜLZ⁵ (HR³)</th></tr> <tr> <td>Shitara et al., 2022 [12], Dossier</td><td>rezidiert, refraktär nach Platin- und FP-haltiger Therapie</td><td>Paclitaxel</td><td>Pembrolizumab</td><td>21</td><td>20,0⁶ vs 54,4 p = 0,146</td><td>3,6 vs 18,3 0,44⁷ p = 0,105</td><td>8,9 vs n.e.⁸ 0,25 p = 0,020</td></tr> <tr> <td>Marabelle et al., 2020 [13] Maio et al., 2022 [14] Dossier</td><td>rezidiert / refraktär, ≥2 Vortherapien</td><td>-</td><td>Pembrolizumab</td><td>23</td><td>39,1</td><td>2,2</td><td>19,9</td></tr> </table> 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;						Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	Shitara et al., 2022 [12], Dossier	rezidiert, refraktär nach Platin- und FP-haltiger Therapie	Paclitaxel	Pembrolizumab	21	20,0 ⁶ vs 54,4 p = 0,146	3,6 vs 18,3 0,44 ⁷ p = 0,105	8,9 vs n.e. ⁸ 0,25 p = 0,020	Marabelle et al., 2020 [13] Maio et al., 2022 [14] Dossier	rezidiert / refraktär, ≥2 Vortherapien	-	Pembrolizumab	23	39,1	2,2	19,9		
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)																								
Shitara et al., 2022 [12], Dossier	rezidiert, refraktär nach Platin- und FP-haltiger Therapie	Paclitaxel	Pembrolizumab	21	20,0 ⁶ vs 54,4 p = 0,146	3,6 vs 18,3 0,44 ⁷ p = 0,105	8,9 vs n.e. ⁸ 0,25 p = 0,020																								
Marabelle et al., 2020 [13] Maio et al., 2022 [14] Dossier	rezidiert / refraktär, ≥2 Vortherapien	-	Pembrolizumab	23	39,1	2,2	19,9																								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
	4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Dies umfasst • nach einer systemischen Vortherapie - o Irinotecan - o Docetaxel - o Paclitaxel - o Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. signifikanten Erhöhung der Ansprechrate und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Pembrolizumab führte bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,9 Monaten. Im indirekten Vergleich liegen die • Nach ≥ 2 systemischen Vortherapien - o Trifluridin/Tipiracil	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. d) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Behandlungsoptionen vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet: – Irinotecan, – Docetaxel, – Paclitaxel, – Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie: Trifluridin/Tipiracil
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die Studien KEYNOTE 061 und 158. KEYNOTE 061 ist eine internationale, randomisierte Phase III-Studie. KEYNOTE 158 ist eine internationale, einarmige Multi-Kohortenstudie. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [12-15]. Deutsche Zentren waren an den Studien beteiligt. Datenschnitt für KEYNOTE 061 war der 10. Juni 2021, für KEYNOTE 158 der 15. Oktober 2021.	c) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab zur Behandlung des nicht

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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 führt einen indirekten Vergleich gegenüber TAGS vor, der Zulassungsstudie zu Trifluridin/Tipiracil beim fortgeschrittenen Magenkarzinom ab der Zweitlinientherapie.	resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 061 vorgelegt. d) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</u> <u>Datenbasis</u> 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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht resezierbaren) soliden Tumoren eingeschlossen wurden. 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 und TAGS vor. <u>MSI-H/dMMR Tumorstatus</u> Pembrolizumab ist für Erwachsene zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, zugelassen. Entsprechend berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur die Kohorte K aus der Studie KEYNOTE 158, in die Patientinnen und Patienten mit dMMR/MSI H eingeschlossen wurden.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
		Aufseiten der Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zum Vorliegen des MSI-H/dMMR Status vor. Der Stellenwert des MSI-H/dMMR Tumorstatus ist zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend bewertbar. <u>Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse zum Vergleich einzelner Arme zwischen Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-158) und Trifluridin/Tipiracil (Studie TAGS) vor. Für den Trifluridin/Tipiracil-Arm der Studie TAGS zieht er für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und schwere UE die Gesamtpopulation heran. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben mit der Teilpopulation mit Adenokarzinom des Magens der Studie TAGS vor.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es handelt sich bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme um Vergleiche ohne Brückenkomparator. 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 in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der koprimary Endpunkte von KEYNOTE 061. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war nicht erreicht, die Überlebensrate lag nach 60 Monaten bei 54%, signifikant höher als im Paclitaxel-Arm. Im Pembrolizumab Arm lebten nach 12 Monaten 73% der Pat., im Chemotherapie-Arm lebten nach 12 Monaten noch 25% der Pat. Bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien lag der Median der Gesamtüberlebenszeit bei 19,9 Monaten, die die Gesamtüberlebensrate nach 54 Monaten bei 38%.	a) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Somit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung nicht möglich. b) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</u> Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie nicht belegt ist.

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)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, koprimer Endpunkt von KEYNOTE 061. Der Median lag bei 18,3 Monaten versus 3,6 Monaten im Paclitaxelarm. Die Ansprechrate betrug 54,4%. Bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien lag der Median der progressionsfreien Überlebenszeit bei 2,2 Monaten, die Ansprechrate bei 38%.	a) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde in der Studie KEYNOTE 061 mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Es zeigt sich kein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
		symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. b) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</u> Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie nicht belegt ist.

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. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. In KEYNOTE 061 sind Veränderungen aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht zuverlässig auswertbar. In KEYNOTE 158 sind die Daten zur Lebensqualität aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten bereits zu Woche 6 und der fehlenden Kontrollgruppe nicht interpretierbar.	a) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. b) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</u> Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen,

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
		weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie nicht belegt ist.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen In der Gesamtstudie KEYNOTE 061 mit 196 Pat. im Pembrolizumab-Arm lag die Rate von Nebenwirkungen CTCAE Grad 3-5 bei 14,0% versus 35% im Paclitaxel-Arm.	a) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls eine damit einhergehende geringe Präzision vor. b) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität</u>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>(MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</u> Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie nicht belegt ist.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG zu Pat. mit einer Vortherapie kommt zu dem Schluss, dass aufgrund der geringen Anzahl von Pat. eine 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. Das Fazit für Pat. mit ≥ 2 Vortherapien ist, dass für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, woraus sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, 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: AIO, DGHO, DGVS

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 [14]. ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: 3	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Die randomisierte Studie KEYNOTE 061 war in der Gesamtauswertung negativ und zeigte keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, sogar ein kürzeres, medianes progressfreies Überleben unter Pembrolizumab im Vergleich mit Paclitaxel [12]. Erst die separate Auswertung der Pat. mit MSI-H/dMMR führte zum Nachweis einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit und (vielleicht noch wichtiger) zur Verlängerung der Überlebensrate nach mehreren Jahren. Die Remissionen sind nachhaltig. Im Kontext der Nutzenbewertung sind zu diskutieren: <u>Vergleichstherapie</u>	a) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie</u> Somit wird für Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
	Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten des direkten Vergleichs mit Paclitaxel aus KEYNOTE 061 vor. Allerdings ist die Zahl der im Dossier eingeschlossenen Pat. mit insgesamt 21 niedrig. In der Originalpublikation lag die Zahl der aufgeführten Pat. bei 27, die Diskrepanz ist nicht aufgeklärt. Die niedrige Patientenzahl schränkt die Aussagesicherheit ein. Dennoch ist zu betonen, dass die Überlebensrate nach 12 Monaten in einer relevanten Subgruppe (MSI-H/dMMR) einer kontrolliert randomisierten Studie durch die Applikation von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel verdreifacht wurde (25% versus 73%) .Da MSI-H/dMMR-Patienten beim Magenkarzinom sehr selten sind, ist eine randomisierte Studie für diese Entität nicht möglich. Für Pat. mit ≥ 2 Vortherapien liegen keine Daten eines direkten Vergleichs von Pembrolizumab versus Trifluridin/Tipiracil, dem auch in Deutschland empfohlen Standard, vor. Im indirekten Vergleich zeigen sich deutliche Vorteile gegenüber der Chemotherapie. <u>Nebenwirkungen</u> Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von Pembrolizumab. In KEYNOTE 061 liegt die Rate schwerer Nebenwirkungen signifikant unterhalb der Nebenwirkungen im Chemotherapie-Arm. Trotz der niedrigen Patientenzahl in den Studien zum Magenkarzinom mit Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als unter der empfohlenen Chemotherapie.	mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. In der Gesamtschau wird somit die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft. b) <u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien</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 und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Zusammenschau aller Beobachtungen zum MSI/dMMR Magenkarzinom, der Wirksamkeits- und Nebenwirkungsdaten von Pembrolizumab (und auch anderer Immuncheckpointinhibitoren) bei diesem molekularen Subtyp des Magenkarzinoms, besteht aus Expertensicht kein Zweifel daran, dass Pat. mit fortgeschrittenem Magenkrebs spätestens in der zweiten Linie Zugang zu dieser Behandlung, vor Anwendung anderer zugelassener Therapieoptionen erhalten sollen, da diese Behandlung deutlich höhere Chancen auf langfristiges Überleben bietet. Es ist wichtig zu verstehen, dass Patienten, die eine weniger wirksame Therapie erhalten, in der Mehrheit der Fälle rasch verstirbt und somit keine Chance erhält, von der als hochwirksamen zu erachtenden Immuncheckpoint-Inhibition zu profitieren.	einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien, nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. 2019. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:1005-1020, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004)
4. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al.: Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 47:2306-2314, 2011.
5. Hironaka S, Ueda S, Yasui H et al.: Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 31:4438-4444, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.48.5805](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805)
6. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al.: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:78-86, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)
7. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):Cd004064
8. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1224-1235, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
9. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383:31-39, 2014. DOI:[10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)
10. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1437-1448, 2018.
11. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596)
12. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, 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.
13. 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)
14. 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: [10.1016/j.annonc.2022.05.519](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519)

15. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 392:123-133, 2018.
16. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-333-1>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab

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. Scheffe 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 entlangzuhandeln. 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 Haarzelleukämie. 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 beruhen, 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-Statusgebunden. 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 Checkpointhemmer. 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 Checkpointinhibitoren 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 abschnüren; 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 jüngeres 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: 2020-B-407 Pembrolizumab

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

Pembrolizumab

[zur Therapie des vorbehandelten nicht-resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
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	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. April 2020 – Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	Zu prüfendes Anwendungsgebiet: Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI -H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen- [...] Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysono	Teysono ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	– Fortgeschrittenes Magenkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	– fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: – fortgeschrittenes Magenkarzinom
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: – fortgeschrittenes Magenkarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Carmustin L01AD01 Carmubris	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: – Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).
Trifluridin/Tipiracil L01BC59 Lonsurf	Lonsurf wird angewendet als Monotherapie 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-407 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 11. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews	8
3.4 Leitlinien	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	42
Referenzen	44

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Indikation

Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms bei 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 *Magenkarzinom, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs und des Adenokarzinoms des Ösophagus* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2641 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 16 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

G-BA, 2020 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten) vom 2. April 2020.

Anwendungsgebiet

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden: Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Ramucirumab.

Anwendungsgebiet

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2012 [6].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Guo, X. et al., 2020 [8].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- chemotherapy plus PD-1/PD-L1 versus

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- efficacy and toxicity (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, Cochrane library up to June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's "Risk of bias" tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1

Brief description of included eligible studies.

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

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

Qualität der Studien:

- Moderate evidence

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study confirms that patients treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy had a better superior survival benefit with some but not all survival endpoints and with a comparable adverse event

for advanced GC/GEJC. From an efficacy standpoint, further trials into immune checkpoint therapy that will benefit patients by specific molecular subtype and genomic alterations, which can be instructive in driving therapy decisions, while conferring with manageable safety profile. To further validate this treatment, the effect and safety of PD-1/PD-L1 agents should systematically subgroup analyzed in the near future.

Pan, W. T. et al., 2020 [12].

Role of Systemic Treatment for Advanced/Metastatic Gastric Carcinoma in the Third-Line Setting: A Bayesian Network Analysis.

Fragestellung

To compare the effectiveness and safety of current third-line therapies for metastatic Gastric Cancer (mGC), we conducted this network analysis.

MethodikPopulation:

- metastatic GC (mGC) patients

Intervention/Komparator:

- chemotherapy, nivolumab, avelumab, apatinib, ramucirumab, and Trifluridine/tipiracil

Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to Sep 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook's Risk of Bias Assessment Tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 24 studies, 7 phase III RCTs (2,655 patients) were included in this network meta-analysis, with an average of 189 (range 69–337) per group and at least 100 cases per group.

Charakteristika der Population:

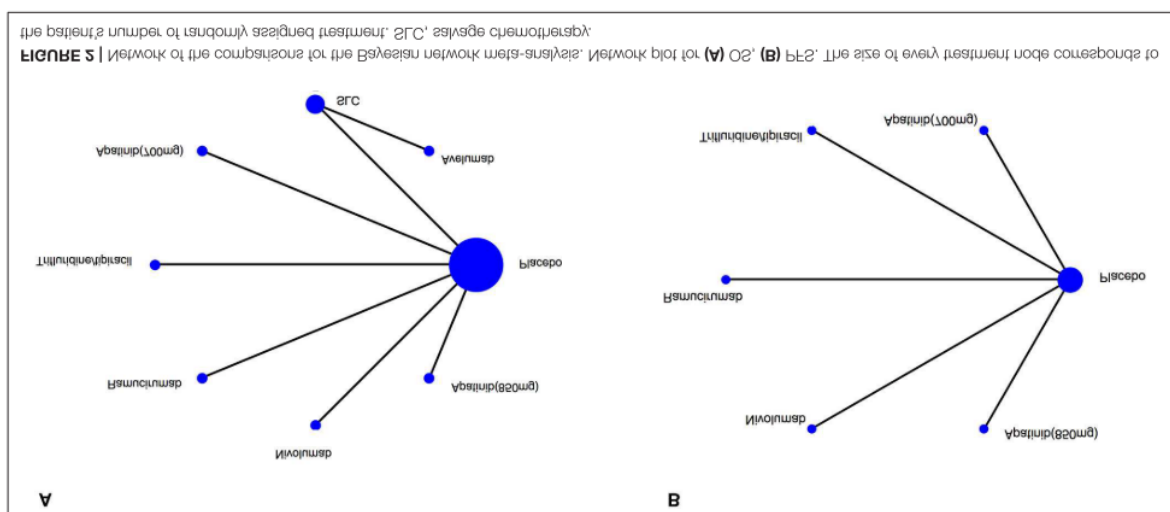
TABLE 1 | Studies included in the meta-analysis.

Study	Number of patients	Age (years) median(range)	Sex (% male)	Median OS in months (range)	OS HR (95%CI)	Median PFS in months (range)	PFS HR (95% CI)	HighGrade AE, %	Phase of the trial
Li et al. (12)									3
Apatinib (800 mg)	176	58 (23–71)	75	6.5 (4.8–7.6)	0.7 (0.5–0.9)	2.6 (2–2.9)	0.4 (0.3–0.6)	69.2	
Placebo	91	58 (28–70)	75.8	4.7 (3.6–5.4)	1 (Ref)	1.8 (1.4–1.9)	1 (Ref)	42.9	
Kang et al. (8)									3
Nivolumab	330	62 (54–69)	69	5.3 (4.6–6.4)	0.6 (0.5–0.8)	1.6 (1.5–2.3)	0.6 (0.5–0.8)	10	
Placebo	163	61 (53–68)	73	4.1 (3.4–4.9)	1 (Ref)	1.5 (1.4–1.5)	1 (Ref)	4	
Fuchs et al. (13)									3
Ramucirumab	238	60 (52–67)	71	5.2 (2.3–9.9)	0.8 (0.6–0.9)	2.1 (1.3–4.2)	0.5 (0.4–0.6)	57	
Placebo	117	60 (51–71)	68	3.8 (1.7–7.1)	1 (Ref)	1.3 (1.1–2.1)	1 (Ref)	58	
Shitara et al. (14)									3
Trifluridine/tipiracil	337	64 (56–70)	75	5.7 (4.8–6.2)	0.7 (0.6–0.9)	2 (1.9–2.3)	0.6 (0.5–0.7)	80	
Placebo	170	63 (56–69)	69	3.6 (3.1–4.1)	1 (Ref)	1.8 (1.7–1.9)	1 (Ref)	58	
Ryu et al. (15)									3
Apatinib(700 mg)	308	60 (21–91)	78.3	5.8	0.9 (0.7–1.2)	2.8	0.6 (0.5–0.8)	47.6	
Placebo	105	61 (27–82)	73.7	5.1	1 (Ref)	1.8	1 (Ref)	43.7	
Kang et al. (9)									3
SLC	133	56 (31–83)	70	5.3 (4.1–6.5)	0.7 (0.5–0.9)	NR	NR	87	
Placebo	69	56 (32–74)	64	3.8 (3.1–4.5)	1 (Ref)			75	
Bang et al. (11)									3
avelumab	185	59 (29–86)	75.7	4.6 (3.6–5.7)	1.1 (0.9–1.4)	1.4 (1.4–1.5)	1.7 (1.4–2.2)	9.7	
SLC	186	61 (18–82)	68.3	5 (4.5–6.3)	1 (Ref)	2.7 (1.8–2.8)	1 (Ref)	38.9	

Qualität der Studien:

- Of the included studies, the methodological quality was good, with only one trial verbally reported and not accurately assessing its risk bias. Overall, all remaining studies had no significant high risk of bias with respect to random sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, and selective reporting of outcomes

Studienergebnisse:



- It turns out that for overall survival, nivolumab has the highest probability to be the optimal choice for overall survival (OS).

- For patients with no peritoneal metastases, the network meta-analysis showed that Nivolumab (HR: 0.64; 95% CI: 0.48–0.85) and Trifluridine/tipiracil (HR: 0.66; 95% CI: 0.51–0.86) were associated with significantly higher improvement in OS than placebo.
- However, patients with peritoneal metastases could not benefit from nivolumab, ramucirumab, or Trifluridine/tipiracil, when compared with a placebo.
- For progression-free survival, apatinib (850mg) was the most likely candidate, followed by ramucirumab. Statistically, Apatinib (850mg), Trifluridine/tipiracil, and SLC had higher incidences of high-grade adverse events (AEs) than placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results indicated that nivolumab could provide the best OS benefit for mGC. Apatinib (850mg) is the best choice for PFS. Nivolumab might also be a potential option for mGC, as it had the most favorable balance between effectiveness and safety. Given the limitations of this study, more head-to-head comparative RCTs are needed to verify our conclusions.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Chan, W. L. et al., 2017 [2]

Zheng, T. et al., 2020 [15].

Efficacy and safety of paclitaxel with or without targeted therapy as second-line therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of the two therapy regimes.

Methodik

Population:

- advanced gastric cancer patients

Intervention/Komparator:

- PTX + targeted therapy vs. PTX alone as second-line chemotherapy;

Endpunkte:

- progression-free survival and overall survival, objective response rate and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science and the Cochrane Library published between January 2000 and August 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 4 randomized controlled trials with 1574 patients (PTX + targeted therapy, n=786; PTX, n=788)

Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of included study.

Study	Research time	Country	Phase	Regimen	Number	Male (%)	Mean age (range)	NCT number	Published journal
Wilke.2014	Dec 2010 to Sept 2012	27 countries	III	Ramucirumab + paclitaxel	330	229 (69%)	61 (25–83)	NCT01170663	Lancet Oncol
				Placebo + paclitaxel	335	243 (73%)	61 (24–84)		
Satoh.2014	March 2008 to January 2012	Asia	III	Lapatinib + paclitaxel	132	101 (77%)	60.8 (32–79)	NCT00486954	J Clin Oncol
				paclitaxel	129	106 (82%)	60.4 (22–80)		
Bang.2015	February 2010 to May 2012	Korea	II	olaparib + paclitaxel	62	49 (79%)	63.0 (31–77)	NCT01063517	J Clin Oncol
				Placebo + paclitaxel	62	44 (71%)	60.5 (25–79)		
Bang.2017	Sept 2013 to March 2016	Asia	III	olaparib + paclitaxel	263	174 (66%)	58 (49–67)	NCT01924533	Lancet Oncol
				Placebo + paclitaxel	262	185 (71%)	59 (50–65)		

Dec = december, J Clin Oncol = journal of clinical oncology, Sept = september.

Qualität der Studien:

- In terms of the Cochrane Risk of Bias assessment, only 1 study has not described the blinding of participants and personnel, so it has “unclear” risk of corresponding bias. No other additional risk of bias was present in all trials. Hence, all the included trials were of high quality.

Studienergebnisse:

- As compared with PTX monotherapy, PTX + targeted therapy significantly improved progression-free survival (hazard ratio =0.88, 95% confidence interval [CI] 0.84–0.92, P<.001), overall survival (hazard ratio =0.90, 95% CI: 0.86–0.95, P<.001) and was associated with a better objective response rate (RR=1.80; 95% CI: 1.45–2.24; P<.001).
- PTX+targeted therapy group significantly increased incidences of grade 3 to 5 neutropenia, fatigue and neuropathy (P<.05).
- No statistically significant differences were observed in the incidences of grade 3 to 5 anemia, decreased appetite, nausea, diarrhea and abdominal pain between the two treatments (P >.05)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PTX+targeted therapy showed significantly better survival outcomes compared with PTX alone due to the results of our meta-analysis of RCTs. Major grade 3 to 5 adverse events associated with PTX + targeted therapy were generally manageable and tolerable. Therefore, PTX + targeted therapy could be a considerable second-line option for AGC. In the future, more larger multicenter RCTs should be carried out to verify the efficacy and safety of PTX+targeted therapy.

Zhang, D. et al., 2019 [14].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- participants were diagnosed as gastric cancer

Intervention/Komparator:

- Taxane-based chemotherapy regimens

Endpunkte:

- PFS, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

- ages ranged from 19 to 87 years old

Qualität der Studien:

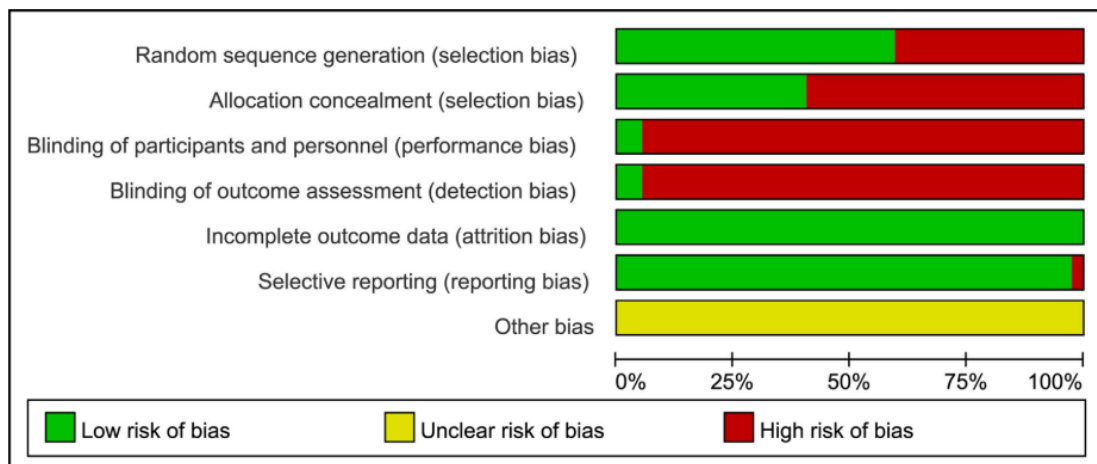


FIGURE 3 | Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Shi, J. et al., 2017 [13]

Li, B. et al., 2019 [10].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Patients diagnosed with metastatic or advanced gastric cancer

Intervention:

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

Komparator:

- epirubicin, cisplatin, and 5fluorouracil (ECF)

Endpunkte:

- PFS, OS, DCR, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

Table 2 Characteristics of the included studies

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

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

Qualität der Studien:

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

Table 1 Quality assessment of all included studies

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Cheng, J. et al., 2019 [4].

Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

a systematic review and network meta-analysis featuring systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer.

Methodik

Population:

- Participant (patients with locally advanced inoperable, recurrent or metastatic gastric cancer, including gastro-esophageal junction cancer)

Intervention:

- second or further line systemic therapies with cytotoxic chemotherapies or targeted medications after previous treatments

Komparator:

- paclitaxel plus ramucirumab in second-line setting and placebo in refractory setting

Endpunkte:

- survival or safety analysis

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Embase were comprehensively examined. Additionally, we also thoroughly searched major databases for meeting abstracts, including ASCO and ESMO Meeting Library. The searching process started at June 1st until August 12th of 2018, covering the possible trials published from inception to August 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 randomized controlled trials were eligibly included into our systematic review, corresponding to 8436 participants
- Among 36 eligible trials, 27, 5, 1 and 3 studies reported second-line only, second and further line, third-line only as well as third and further line treatment respectively

Charakteristika der Population:

- Median age was around 60 and the sex ratio was male dominant
- The majority of trials recruited unselected patients in terms of pathological specificity (n=31), while only a few investigations focused on HER2 (n=4) and FGFR2 (n=1) positive patients respectively
- Moreover, patients from 30 studies received fluoropyrimidine-based first-line regimens and predominantly, patients were metastatic measurable cases and had a PS of either 0 or 1.

Qualität der Studien:

- Overall, the included studies had low risk of bias since more than half of the assessment parameters were scored as low risk of bias (60%), while unclear risk (24%) or high risk of bias (16%) took up relatively small proportions. None of the eligible studies were in high risk of bias concerning methodological design.
 - Specifically, since the majority of trials were centrally allocated and adequately randomized, 56% and 67% of the studies were evaluated as low risk of bias concerning random sequence generation and allocation concealment respectively, while no high risk of bias was reported in these two key domains. Largely due to open-label design, 69% of the include trials were scored as high risk of bias in terms of blinding or participants and personnel. Due to independent response reviewing, nearly half of the studies were

assessed as low risk of bias in terms of blinding of outcome assessment (47%). In addition, because most of the studies were analyzed based on the intention-to-treat population as well as had reported enough endpoints, 89% and 83% of the eligible trials had low risk of bias in terms of incomplete outcome data and selective reporting respectively. Moreover, since the majority of studies were completely performed without early termination and also described adequate baseline details, half of the studies were appraised as low risk of bias with respect to other source of bias (50%).

Studienergebnisse:

- Second-line unselected patients with fluoropyrimidine-based first-line regimens

OS:

- Since paclitaxel plus ramucirumab (PRa) was the standard second-line regimen, "PRa" was therefore selected as the common comparator. Based on P-score ranking of the network meta-analysis, Paclitaxel plus olaparib ("PO") (network HR 95% CI: 1.00 (0.70–1.28), P-score=0.909) was the best ranking node, however which was nearly identical to common comparator "PRa" (network HR 1.00, P-score= 0.907).
- Since no direct evidences between "PO" and "PRa" had been reported, this ranking was statistically generated by network estimation via the pairwise comparisons between Paclitaxel ("P") versus "PO" (random HR 95% CI: 1.34 (1.12–1.61)) and "P" versus "PRa" (random HR 95%CI: 1.34 (1.12–1.59)).
- Subgroups: There were totally 6 subgroups, including fluoropyrimidine monotherapy, fluoropyrimidine plus platinum, eastern population, western population, performance status (0) and performance status (1). Due to insufficient studies to construct networks, we could not analyze the subgroup results of fluoropyrimidine monotherapy and western population in a quantitative way. As a result, "PO" was the top-ranking node with insignificant slight margin over "PRa" in subgroups of fluoropyrimidine plus platinum first-line regimen, eastern population as well as performance status (0), while "PRa" reigned the hierarchy among patients with performance status (1).

PFS:

- PRa became the optimal node in the entire hierarchy (network HR 1.00, P-score=0.983) and showed significant superiority against "PO" which ranked in the second place (network HR 95% CI: 1.39 (1.10–1.76), P-score=0.701).

ORR:

- PRa again ranked in the first place for achieving objective response rate (network RR 1.00, P-score=0.925), displaying insignificant superiority over "PO" (network RR 95% CI: 0.88 (0.54–1.42), P-score=0.840).

Hematological adverse events:

- Pembrolizumab ("Pe") was the most tolerable node in the ranking (network RR 95% CI: 0.09 (0.03-0.26), P-score=1.000). Meanwhile, "PO" ranked in the middle of the hierarchy (network RR 95% CI: 0.80 (0.42–1.54), P-score=0.434) and was slightly better than "PRa" (network RR 1.00, P-score=0.267). Irinotecan plus cisplatin ("IC") versus Irinotecan ("I") was the major cause of significant heterogeneity inside the network ($I^2=65.64\%$, $P=0.027$). After removing either study responsible for "IC" versus "I", including Nishikawa 2015-1 (Nishikawa et al., 2015a) and (Higuchi et al., 2014), the overall heterogeneity reduced to low level ($I^2=21.42\%$) and the relative ranking of nodes remained unchanged (data not shown).

Non-hematological adverse events:

- Again, “Pe” was the most tolerable node concerning non-hematological adverse events (network RR 95% CI: 0.42 (0.16–1.08), P-score=0.942). Moreover, “PO” ranked in the third place (network RR 95% CI: 0.68 (0.32–1.45), P-score=0.755) and was also slightly superior than “PRa” (network RR 1.00, P-score=0.505).
- Second-line HER2 positive patients: In terms of survival efficacies, among patients with trastuzumab-free first-line regimens, neither capecitabine plus lapatinib (HR 95% CI: 1.06 (0.34–3.29)) nor paclitaxel plus lapatinib (HR 95%CI: 0.84 (0.64–1.11)) surpassed their corresponding monotherapies lapatinib and paclitaxel respectively. Similarly, despite of adding trastuzumab into first-line regimens, trastuzumabbased second-line regimens failed to gain significant survival superiority over taxane monotherapy (HR 95% CI: 1.23 (0.75–1.99) and 1.15 (0.87–1.51) respectively). However, it was noteworthy that paclitaxel plus lapatinib was significantly better than paclitaxel among patients with greater HER2 positivity (IHC3+, n=101, HR 95% CI: 0.59 (0.37-0.93)). In addition, all doublets were comparable to monotherapies regarding adverse events.
- Refractory unselected patients (previously treated by at least two-lines of systemic regimens) OS:
 - “A8” was the best ranking node (network HR 95% CI: 0.49 (0.29-0.84), P-score=0.795) and the only one that was significantly better than common comparator “B”. After removing the source of heterogeneity (Li 2016 (Li et al., 2016)) from the calculation, the systemic heterogeneity level significantly reduced (I²=0%) and “A8” remained as the top node with even more advantage (network HR 95% CI: 0.35 (0.23-0.54), P-score=0.965).

Overall survival for third-line only:

- Again, “A8” topped the ranking as the best node (network HR 95% CI: 0.70 (0.49-0.99), P-score=0.793) without detecting any systemic heterogeneity (I²=0%), which was significantly better than common comparator “B”.

Table 3
Survival and safety data of studies among refractory patients (third-line or more).

Study	Regimen	Node	Sample size	Overall survival: all refractory cases		Overall survival: third-line only	
				Hazard ratio	Network meta-analysis	Hazard ratio	Network meta-analysis
Bang et al. (2018)	Avelumab	A	185	1.10 (95% CI, 0.90-1.40)	Included	1.10 (95% CI, 0.90-1.40)	Included
Kang et al. (2012)	Chemotherapy	C	186	0.63 (95% CI, 0.51-0.78)	Included	0.82 (95% CI, 0.50-1.35)	Included
	Nivolumab	N	330				
Tebbutt et al. (2016)	Placebo	B	163	NA	NA	NA	NA
	Regorafenib	R	97				
Li (2016)	Placebo plus BSC	B	50	0.71 (95% CI, 0.54-0.94)	Included	0.70 (95% CI, 0.49-0.99)	Included
	Apatinib-850	A8	176				
Ohtsu et al. (2013)	Placebo	B	91	0.90 (95% CI, 0.70-1.15)	Included	0.90 (95% CI, 0.70-1.15)	Included
	Everolimus	E	439				
Li et al. (2013)	Placebo plus BSC	B	217	A4 vs A8: 1.28 (95% CI, 0.75-2.17) A4 vs B: 0.41 (95% CI, 0.24-0.72) A8 vs B: 0.37 (95% CI, 0.22-0.62)	Included	NA	NA
	Apatinib-425	A4	46				
Kang et al. (2012)	Apatinib-850	A8	47	0.81 (95% CI, 0.45-1.46)	Included	0.81 (95% CI, 0.45-1.46)	Included
	Placebo	B	48				
	Chemotherapy	C	133				
	BSC	B	69				

Study	Progression-free survival: all refractory cases		Objective response rate: all refractory cases		Hematological adverse events: all refractory cases		Non-hematological adverse events: all refractory cases	
	Hazard ratio	Network meta-analysis	Response/total	Network meta-analysis	Event/total	Network meta-analysis	Event/total	Network meta-analysis
Bang et al. (2018)	1.73 (95% CI, 1.40-2.20)	Not included	4/185	Not included	0/184	Not included	19/184	Not included
Kang et al. (2012)	0.60 (95% CI, 0.49-0.75)	Included	8/186	Included	28/177	Included	70/177	Included
			30/268		38/330		153/330	
Tebbutt et al. (2016)	0.32 (95% CI, 0.19-0.55)	Included	0/131	NA	19/161	NA	65/161	NA
Li (2016)	0.44 (95% CI, 0.33-0.60)	Included	5/176	Included	29/176	Included	93/176	Included
			0/91		6/91		33/91	
Ohtsu et al. (2013)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Li et al. (2013)	A4 vs A8: 1.22 (95% CI, 0.68-2.20)	Included	6/46	Included	11/46	Included	22/46	Included
	A4 vs B: 0.21 (95% CI, 0.11-0.38)		3/47		4/47		11/47	
Kang et al. (2012)	A8 vs B: 0.18 (95% CI, 0.10-0.34)	NA	0/48	NA	9/48	NA	6/48	NA
	NA		NA		NA		NA	

Abbreviations: CI: confidence interval; NA: not available.

Naming rules for nodes: Avelumab: A; Chemotherapy: C; Nivolumab: N; Placebo, Placebo plus BSC and BSC: B; Regorafenib: R; Apatinib-850: A8; Everolimus: E; Apatinib-425: A4;

Notes: “Not included” suggested that these data were not included into the specific network calculations due to failure of forming a single network (Since a complete network could not be formed in terms of progression-free survival, objective response rate, hematological and non-hematological adverse events, the network calculations were based on their largest sub-networks accordingly).

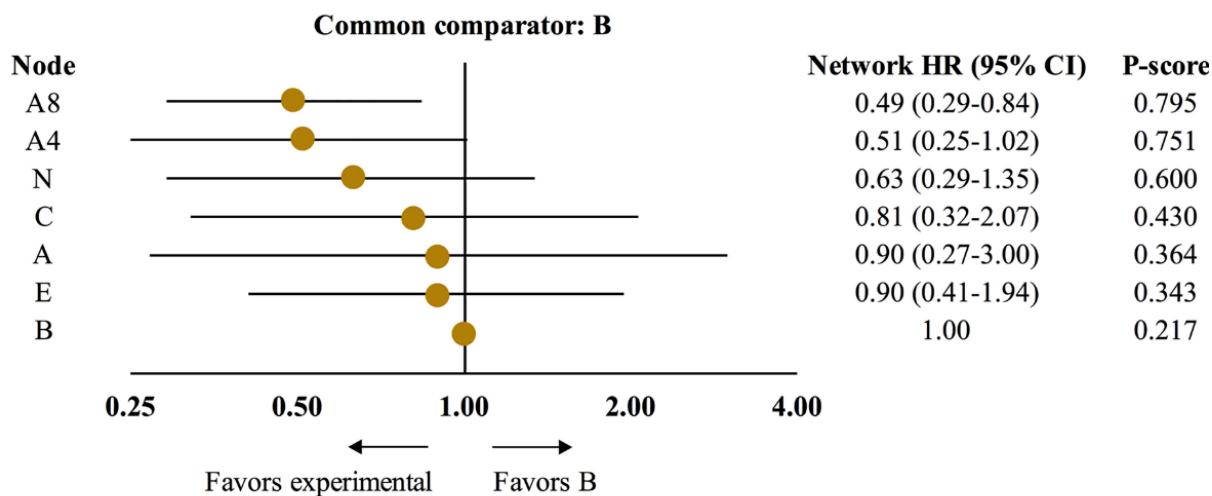


Fig. 2. Network forest plot of overall survival for refractory unselected patients.

Secondary endpoints:

- In terms of progression-free survival, “A4” and “A8” closely ranked as the top two nodes in the hierarchy, both of which were significantly superior to “B”. However, regarding objective response rate, “N” reigned the entire hierarchy by surpassing both “A4” as well as “A8”, all of which were significantly better than common comparator “B”. Moreover, “A8” was the most tolerable node and slightly better than “B” concerning hematological adverse events however significantly worse than common comparator in terms of non-hematological adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, paclitaxel plus ramucirumab is the optimal regimen for second-line unselected patients with fluoropyrimidine-based first line regimens while olaparib-based medications also have the potential to become vital alternatives against advanced gastric cancer, especially among eastern population where paclitaxel plus ramucirumab seems less effective. Paclitaxel monotherapy should be recommended as the preferred second-line regimen among HER2 positive patients who receive standard first-line treatment. Both apatinib and nivolumab could be potentially recommended as refractory regimens due to their significant superiority against placebo, however their mutual efficacies still need to be verified in further global investigations.

Chen, C. et al., 2019 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- efficacy and safety (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2003 patients from nine clinical trials

Charakteristika der Population:

Table 1. Main characteristics of included studies.

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

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

is of worth noting the possibility of synergism of ICI with chemotherapy, targeted biologics like VEGFR2 blockade or other ICI drugs and earlier in the adjuvant setting. Thus, ICI, especially PD-1/PD-L1 antibodies, is still very promising in the treatment of gastric cancer.

3.4 Leitlinien

Alberta Health Services, 2020 [1].

Gastric cancer, Version 5.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Levels of Evidence

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

Strength of Recommendations

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

Recommendations

HER2 Normal:

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

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

FOLFIRI

- i. Suitable first or second line regimen for patients with an ECOG of 0-2: Irinotecan (180 mg/m² IV over ninety minutes) and Leucovorin (400 mg/m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (2400 mg/m² as 46 hour infusion) every 2 weeks.
- ii. FOLFIRI followed by ECX was compared to the reverse sequence in the first line setting of metastatic GE junction/gastric adenocarcinoma. The dosing and duration of Capecitabine in the ECX arm (oral Capecitabine 1g/m² twice per day from day 2 to day 15 every 3 weeks) was different than in the REAL-2 trial.
- iii. FOLFIRI followed by ECX was superior to the reverse strategy for the primary endpoint of time to treatment failure (5.08 months versus 4.24 months, HR 0.77, CI 95% 0.63-0.83, $p = 0.008$). There were no significant differences in PFS or OS between the two sequences.
- iv. Patients who received first line ECX had higher rates of grade 3/4 toxicities, especially hematological ones.

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

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

- i. ECX or EOX: Epirubicin (50 mg/m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two to five hours) are

administered on day one, and Capecitabine 625 mg/m² PO Q12h is administered for twenty-one consecutive days.

ii. ECF or EOF: Epirubicin (50 mg/m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two to five hours) are administered on day one, and 5-Fluorouracil (200 mg/m²/day) is administered as a continuous intravenous infusion through a central venous catheter ("CVC"), peripherally inserted central catheter ("PICC line"), or port.

iii. Capecitabine-based combination regimens (e.g.: ECX, EOX, CX) offer a superior response rate (45.6% versus 38.4%, OR 1.38, CI 95% 1.10-1.73, p = 0.006) and overall survival (HR 0.87, CI 95% 0.77-0.98, p = 0.02) when compared to 5-Fluorouracil-based combination chemotherapies (e.g.: ECF, EOF, CF).

iv. Oxaliplatin is the preferred platinum as it reduces the risk of death (HR 0.88, CI 95% 0.78-0.99, p = 0.04), progression (HR 0.88, CI 95% 0.80-0.98, p = 0.02), and thromboembolism.

HER2 Positive:

HER2 over-expression can be demonstrated in 16% of gastric cancers. The addition of Trastuzumab to six three-week cycles of Cisplatin 80 mg/m² IV on day one plus either Capecitabine 1,000 mg/m² po BID for fourteen days or 5-Fluorouracil 800 mg/m² continuous IV infusion on days one through five was associated with a superior progression-free (6.7 months versus 5.5 months, HR 0.71, CI 95% 0.59-0.85, p = 0.0002) and overall survival (13.8 months versus 11.1 months, HR 0.74, CI 95% 0.60-0.91, p = 0.0046).²⁸ In a pre-planned exploratory analysis, the subset of patients with high-level HER2 expression (immunohistochemistry scores (IHC) of 2+ with FISH positivity or IHC3+) achieved a median overall survival of 16.0 months. [Level of evidence: I]

In the updated survival analysis, the median overall survival for the addition of trastuzumab was 13.1 months as compared to 11.7 months for the chemotherapy alone arm (HR 0.80, CI 95% 0.67- 0.91). In the updated preplanned analysis, only the patients in the IHC3+ subgroup showed a statistically significant survival benefit (18.0 months vs 13.2 months, HR 0.66 (CI 95% 0.50-0.87)). [Level of evidence: 1]

Contraindications to platinum/fluoropyrimidine or FOLFIRI

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

Stage IV (Second Line)

Combination Systemic Therapy

i. In patients with a preserved performance status, modest benefits have been achieved with second-line chemotherapy. For patients who are fit enough, combination systemic therapy is preferred.

Options include:

- a. Paclitaxel 80 mg/m² on days 1, 8, 15 every 4 weeks with Ramucirumab 8 mg/kg IV days 1, 15
 1. Compared to Paclitaxel alone, in patients with ECOG 0-1 the addition of Ramucirumab significantly improved overall survival (7.6 months *versus* 9.6 months, HR 0.807, CI_{95%} 0.678-0.962, $p = 0.017$)³⁰ [Level of evidence: I]
 2. Similar time to deterioration in performance status was reported in the paclitaxel arm and the paclitaxel plus ramucirumab arm ($p=0.0941$) according to QLQ-C30 scales. EQ-5D scores were comparable between treatment arms, stable during treatment, and worsened at discontinuation.^{25,31}
- b. FOLFIRI as above can be considered in the second line setting, after a fluoropyrimide/platinum combination.²⁵
- c. A fluoropyrimidine/platinum combination such as FOLFOX or CAPOX can be considered in the second line setting after FOLFIRI.²⁵ While combinations like ECX, EOX, ECF or EOF have more direct evidence in this setting, it is reasonable to omit the anthracycline in the second line setting due to the added toxicities and lack of increased efficacy observed in the first line setting.^{19,25}

Single Agent Systemic Therapy:

- i. Paclitaxel 80 mg/m² IV on days one, eight, and fifteen every four weeks [Level of evidence: I]
 - a. Paclitaxel is equivalent to Irinotecan every 2 weeks³² in terms of median overall survival (8.4 months for Irinotecan *versus* 9.5 months for Paclitaxel, HR 1.132, CI_{95%} 0.86-1.49, $p = 0.38$); median progression-free survival (2.3 months for Irinotecan and 3.6 months for Paclitaxel, HR 1.14, CI_{95%} 0.88-1.49, $p = 0.33$); and overall response rate (13.6% for Irinotecan and 20.9% for Paclitaxel, $p = 0.20$). However, Paclitaxel confers less grade 3/4 neutropenia (28.7% *versus* 39.1%), anemia (21.3% *versus* 30.0%), anorexia (7.4% *versus* 17.3%), and fatigue (6.5% *versus* 12.7%).
- ii. Irinotecan 250 to 350 mg/m² IV every three weeks or 150mg/m² IV every two weeks [Level of evidence: I]
 - a. Irinotecan 250 to 350 mg/m² IV three weeks demonstrated a median overall survival of 4.0 months *versus* 2.4 months, (HR 0.48, CI_{95%} 0.25-0.92, $p = 0.012$) compared to best supportive care.³³
 - b. Irinotecan 150 mg/m² IV every two weeks (or Docetaxel) demonstrated a median overall survival of 5.3 months *versus* 3.8 months, HR 0.657, CI_{95%} 0.485-0.891, $p = 0.007$ compared to best supportive care.³⁴
- iii. Docetaxel 60 or 75 mg/m² IV every three weeks [Level of evidence: I]
 - a. Docetaxel 60 mg/m² IV every three weeks or Irinotecan improves overall survival when

compared with best supportive care (5.3 months *versus* 3.8 months, HR 0.657, CI_{95%} 0.485-0.891, $p = 0.007$).³⁴

b. Docetaxel 75 mg/m² IV every three weeks improves overall survival (5.2 months *versus* 3.6 months, HR 0.67, CI_{95%} 0.49-0.92, $p = 0.01$) and pain scores when compared with best supportive care.³⁵

iv. Ramucirumab 8mg/kg IV every 2 weeks [Level of evidence: I]

a. This improved overall survival when compared to best supportive care (5.2 versus 3.8 months, multivariable HR 0.774, CI_{95%} 0.605-0.991, $p = 0.042$) with no difference in quality of life scores at 6 weeks.³⁶ Patients enrolled in the study had an ECOG 0-1 and Ramucirumab was also associated with a delay to median time to deterioration of performance status. Ramucirumab is not currently funded for single agent use.

Stage IV (Third Line)

i. TAS-102 (Trifluridine/tipiracil) 35 mg/m² po twice daily on days 1-5 and days 8-12 every 28 days [Level of evidence: I]

ii. In patients with an ECOG 0-1 who had received 2 or more lines of systemic therapy, TAS-102 demonstrated an improvement in median overall survival to 5.7 months from 3.6 months, compared to placebo (HR 0.69, CI_{95%} 0.56-0.85, $p = 0.00029$, two-sided $p=0.00058$).³⁷

iii. Higher rates of grade 3 or higher were observed with TAS-102 in terms of neutropenia (n=114, 35=4%) and anemia (n=64, 19%), while with placebo abdominal pain (n=15, 9%) and general deterioration of physical health (n=15, 9%) were more common. No differences were seen in quality of life between patients treated with TAS-102 and placebo.

iv. TAS-102 is not currently funded, but has been approved by pCODR [[link](#)].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018 [9].

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

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- pubmed und CENTRAL

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

LoE/GoR

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 9: Schema der Konsensstärke

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

Empfehlungen

Informationen zu Mikrosatelliten-Instabilität:

13.14.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität kann nach Ausschöpfung zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden.	
	Starker Konsens (100%), 7 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten (siehe Leitlinienreport)	

13.15.	Konsensbasiertes Statement	Modifiziert 2019
EK	Der Stellenwert einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist bei unselektierten Patienten unklar.	
	Konsens (93%), 4 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten (siehe Leitlinienreport)	

Hintergrund

In der Therapie des Magenkarzinoms befinden sich derzeit zahlreiche ImmunCheckpoint-Inhibitoren, so z.B. Antikörper gegen PD-1 (Pembrolizumab und Nivolumab) gegen PD-L1 Avelumab, Atezolizumab und Durvalumab, in klinischer Erprobung.

(...) Status bei nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität bzw. defizientem Mismatch-repair-System („MSI high“- bzw. „dMMR“-Status)

Im Mai 2017 hat die U.S. Food and Drug Administration Pembrolizumab zugelassen für erwachsene und pädiatrische Patienten mit irresektablen oder metastasierten Tumoren mit MSI-high-Status, bzw. defizientem Mismatch-repair-System, wenn keine sonstige sinnvolle („satisfactory“) Therapiealternative besteht. Diese Zulassung gründet sich auf einer Studie beim kolorektalen Karzinom, die unter einer Therapie mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, und Irinotecan progredient waren, sowie auf die Daten aus fünf weiteren, einarmigen, unkontrollierten Multikohorten-Studien, in die 90 Patienten mit kolorektalem Karzinom und 59 Patienten mit insgesamt 14 weiteren Tumorentitäten eingeschlossen waren [376, 739, 740]. In der Kohorte 1 der KEYNOTE-059 Studie [729], bei Patienten mit gastroösophagealem Adenokarzinom in der Dritt- und Viertliniensituation und Therapie mit Pembrolizumab, wurde über 7 Patienten mit MSI-high Status berichtet (7 von 174 hierfür getestet =4%). Von diesen hatten 57% ein objektives Ansprechen (davon 14% CR), im Vergleich dazu betrugen die Ansprechraten (wie oben erwähnt) bei PD-L1 Positivität 15,5 (bzw. bei Negativität 6,4). Die Krankheitskontrollrate bei MSI-high betrug 71,4%. Dies bestätigt die hohe Immunogenität von MSI-high-Tumoren und den besonderen Nutzen von Checkpoint-Inhibitoren bei diesen Patienten. (...)

(...) Fazit: Immuncheckpoint-Inhibitoren sind in verschiedenen Studien bei ösophagogastralen Adenokarzinomen untersucht und zeigen bei einer Subgruppe von Patienten eine deutliche Aktivität. Bislang lässt sich mit prädiktiven Biomarkern diese Subgruppe nur ungenügend definieren. Patienten mit MSI-high-Status scheinen jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung anzusprechen. (...)

Medikamentöse Tumorthherapie

12.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [609, 638-658]	
	Starker Konsens (96%)	

12.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo (alt) [539, 540, 575, 638, 647, 665-669]	
	Starker Konsens (100%)	

12.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
	Starker Konsens (100%)	

Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

12.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden.	
0	Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

12.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad 0	Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität erwogen werden.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Konsens (86%)	

12.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Wenn eine taxan-basierte Dreifachkombination geplant ist, soll ein modifiziertes DCF-Schema (z.B. FLOT) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

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

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

* 20 Patienten hatten lokal fortgeschrittene nicht metastasierte Stadien

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zweitlinientherapie

12.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema soll sich nach der jeweiligen Vortherapie richten.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%)	

12.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2019
Empfehlungsgrad B	Eine Zweitlinientherapie sollte Irinotecan*, Docetaxel*, Paclitaxel*, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab beinhalten, wobei der Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. * = off-Label Use	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%) – 7 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

Tabelle 20: Randomisierte Phase III-Studien zur Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms

Autor	Patienten N=	Vergleichsarme	Medianes Überleben	Hazard Ratio
Thuss-Patience [659]	40	Irinotecan vs. BSC	4,0 Monate 2,4 Monate p=0,012	0,48
Kang [694]	202	Irinotecan /Docetaxel vs. BSC	5,3 Monate 3,8 Monate p=0,007	0,657
Ford [696]	168	Docetaxel vs. BSC	5,2 Monate 3,6 Monate p=0,001	0,67
Hironaka [697]	223	Paclitaxel vs. Irinotecan	9,5 Monate 8,4 Monate p=0,38	-
Fuchs [698]	355	Ramucirumab vs. Placebo (2:1)	5,2 Monate 3,8 Monate p=0,047	0,776
Wilke [699]	665	Paclitaxel + Ramucirumab vs. Paclitaxel + Placebo (2:1)	9,6 Monate 7,4 Monate p=0,017	0,807

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [11].

Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

Tabelle 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

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

GoR

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

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

Empfehlungen

Second-line palliative chemotherapy

9.3.8 Recommendations

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

37. Consider second-line palliative chemotherapy for people with oesophago-gastric cancer.

38. Discuss the risks, benefits and treatment consequences of second-line palliative chemotherapy for oesophago-gastric cancer with the person and those who are important to them (as appropriate). Cover:

- how different treatments can have similar effectiveness but different side effects
- how the treatments are given
- if the person has any preference for one treatment over another.

39. Consider a clinical trial (if a suitable one is available) as an alternative to second-line chemotherapy for people with oesophago-gastric cancer.

9.3.6 Evidence statements

9.3.6.1 Overall survival

Moderate quality evidence about the effectiveness of second line chemotherapy in terms of overall survival came from 15 randomised trials including 3442 patients and comparing 13 treatments. Almost all treatments appeared to improve overall survival compared to best supportive care alone, though only seven were clinically significant. Docetaxel + fluoropyrimidine was most likely to be the most effective treatment, however, it was only tested on 12 participants.

9.3.6.2 Progression free survival

Moderate quality evidence about the effectiveness of second line chemotherapy in terms of progression free survival came from 11 randomised trials including 2131 patients and comparing 11 treatments. For PFS, results were less clear than for OS as there were slightly fewer studies included and the direct estimates tended to be more imprecise than for OS. The only treatment that appeared to be significantly better than placebo was docetaxel, although fluoropyrimidine and Irinotecan + cisplatin did reasonable effectiveness compared to the other treatments

9.3.6.3 Nausea (grade 3 or greater)

Low quality evidence about the rates of nausea during second line chemotherapy came from 10 randomised trials including 1271 patients and comparing 10 treatments. None of the odds ratios for patients reporting experiencing nausea was clinically significant, and there was considerable uncertainty in results, mainly due to the low event rates.

9.3.6.4 Neutropaenic sepsis (grade 3 or greater)

Low quality evidence about the rates of neutropaenic sepsis during second line chemotherapy came from 12 randomised trials including 1505 patients and comparing 14 treatments. There was very little information for this adverse event due to relatively low event rates. However, placebo / best supportive care was included in this network, and (as expected) it seemed to be better than all other treatments and significantly better than three.

9.3.6.5 Neutropaenia (grade 3 or greater)

Low quality evidence about the rates of neutropaenia during second line chemotherapy came from 18 randomised trials including patients and comparing 10 treatments. Placebo / best supportive care had the lowest risk of neutropenia and this was significant for four treatments. However, paclitaxel had much lower risk than many other treatments whereas docetaxel + oxaliplatin had higher risk than many others

9.3.6.6 Diarrhoea (grade 3 or greater)

Low quality evidence about the rates of diarrhoea during second line chemotherapy came from 9 randomised trials including 1247 patients and comparing 9 treatments. This was a very sparse network here with relatively few events. Although docetaxel performed fairly well

in comparison to the other treatments and fluoropyrimidine quite poorly these results are very uncertain.

9.3.6.7 Treatment related mortality

Low quality evidence about the rates of mortality related to second line chemotherapy came from 10 randomised trials including 1271 patients and comparing 10 treatments. This was a very small network with very few events and as a result there was serious uncertainty about relative effectiveness.

9.3.7 Evidence to recommendations

9.3.7.1 Relative value placed on the outcomes considered

The most important outcomes considered for this topic were treatment related morbidity and mortality, health-related quality of life and overall survival. Overall survival and health-related quality of life were considered to be important because achieving improvements in these outcomes is the main aim of treatment in this patient group. Treatment related morbidity and mortality are important as chemotherapy is known to have detrimental side-effects.

Taken together, the outcomes characterise the key trade-off between interventions in this patient group. There is the potential for benefits in terms of improved survival and quality of life but this must be weighed against the harms in terms of treatment-related mortality and morbidity and an associated decrease in quality of life.

9.3.7.2 Quality of the evidence

Network meta-analyses (NMA) provided moderate quality evidence that second line chemotherapy improves overall survival compared to best supportive care but low quality evidence about treatment related morbidity and mortality. Second line chemotherapy was associated with an increased risk of neutropaenia compared to best supportive care, but the evidence about nausea, neutropaenic sepsis, diarrhoea and treatment related mortality was uncertain, largely due to low event rates. The group thought here was insufficient evidence to recommend a specific chemotherapy regimen and instead made a general recommendation about second line chemotherapy.

9.3.7.3 Consideration of benefits and harms

The evidence for second-line chemotherapy showed that chemotherapy appeared to improve overall survival compared to supportive care (with median overall survival of 4.4 to 17 months in chemotherapy compared to 3.6 months in supportive care). There was some evidence for increased adverse events such as nausea, neutropaenia and neutropaenic sepsis, although there was some uncertainty around this. The Committee agreed the balance of benefits and harms, and particularly the increase in survival seen in this population, allowed them to recommend second-line palliative chemotherapy but that it should be offered after a discussion of the risks and benefits with the patient.

While the committee agreed that there was enough evidence to recommend second-line chemotherapy, they did not think that the evidence was strong enough to be able to recommend one chemotherapy regimen over another.

The Committee considered that the recommendations are unlikely to significantly change practice and so the primary benefit of the recommendation is that it should encourage shared decision making and ensure that an informed discussion takes place with the patient. The use of second line chemotherapy could potentially improve survival and quality of life in some patients but this must be balanced against the potential for a diminished quality of life as a

result of treatment morbidity. However, it should be noted that the changes in quality of life are hypothesised since there was no evidence identified on this outcome.

There are some patients who may not benefit from treatment. Therefore, the recommendations suggest an individualised approach to treatment selection, which should ensure that the harms and benefits are appropriately balanced for each patient.

9.3.7.4 Consideration of economic benefits and harms

Two relevant studies were identified in a literature review of published cost-effectiveness analyses on this topic; Lam et al. 2016 and Meads et al. 2015. The analysis by Lam et al. 2016 suggests that chemotherapy may be a cost-effective alternative to palliative care. However the analysis was only partially applicable to the decision problem in the UK setting as they were based on the health care perspective of the United States. The analysis by Meads et al. 2015 suggests that docetaxel is not a cost-effective addition to active symptom control when considering the typical threshold of £20,000 per QALY. If the treatment was deemed to meet the end of life criteria, then the addition of docetaxel may be considered cost-effective at an increased threshold of £50,000 per QALY. However, some potentially serious limitations were identified in the analysis (including uncertainty around some of the cost estimates). Overall, the analyses indicate that chemotherapy may be cost-effective in this setting but further research is required before drawing decisive conclusions.

The economic implications of this topic were thought to be negligible as the recommendations largely reflect current clinical practice. The recommendations suggest an emphasis on patient discussion, for which there would be an associated cost. However, the committee anticipate that such discussions should already be taking place in practice and so no additional cost is expected in terms of consultation time.

If there are centres where practice is not currently in line with the recommendations then there could be increased costs associated with the use of chemotherapy (and managing the associated side effects). However, the use of chemotherapy would be expected to be cost-effective as the benefits in terms of overall and disease-free survival would be expected to translate into QALY gains.

9.3.7.5 Other considerations

The Committee were aware of the NICE technology appraisal covering ramucirumab, and since there were already NICE recommendations for ramucirumab, it was excluded from consideration in the evidence review.

9.3.7.6 Key conclusions

The Committee agreed that second line chemotherapy could be a useful treatment modality for some patients and so it should be considered. It was also thought important to make it clear that the potential risks and benefits of the treatment should be discussed with the patient to allow an informed decision to be made. This approach should help to ensure that an individualised treatment approach is taken. As this is an area where further research into emerging treatments is being considered it was also thought important to consider entry into clinical trials as an alternative to second line chemotherapy.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.11.2020

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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.11.2020

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

Referenzen

1. **Alberta Health Services.** Gastric cancer, Version 5 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2020. [Zugriff: 09.11.2018]. (Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>.
2. **Chan WL, Yuen KK, Siu SW, Lam KO, Kwong DL.** Third-line systemic treatment versus best supportive care for advanced/metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;116:68-81.
3. **Chen C, Zhang F, Zhou N, Gu YM, Zhang YT, He YD, et al.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2019;8(5):e1581547.
4. **Cheng J, Cai M, Shuai X, Gao J, Wang G, Tao K.** Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;143:27-45.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten) vom 02. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4245/2020-04-02_AM-RL-XII_TrifluridinTipiracil_D-493_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-35/2012-12-20_Geltende-Fassung_Tegafur_Gimeracil_Oteracil_D-033.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-229/2016-10-20_Geltende-Fassung_Ramucirumab_D-224.pdf.
8. **Guo X, Zhao F, Ma X, Shen G, Ren D, Zheng F, et al.** A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):1125.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. 08.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.

10. **Li B, Chen L, Luo HL, Yi FM, Wei YP, Zhang WX.** Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2019;7(5):600-615.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. (NICE Guideline; Band 83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.
12. **Pan WT, Zhou SN, Pan MX, Luo QY, Zhang L, Yang DJ, et al.** Role of systemic treatment for advanced/metastatic gastric carcinoma in the third-line setting: a bayesian network analysis. *Front Oncol* 2020;10:513.
13. **Shi J, Gao P, Song Y, Chen X, Li Y, Zhang C, et al.** Efficacy and safety of taxane-based systemic chemotherapy of advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):5319.
14. **Zhang D, Wu JR, Duan XJ, Wang KH, Zhao Y, Ni MW, et al.** A bayesian network meta-analysis for identifying the optimal taxane-based chemotherapy regimens for treating gastric cancer. *Front Pharmacol* 2019;10:717.
15. **Zheng T, Jin J, Zhang Y, Zhou L.** Efficacy and safety of paclitaxel with or without targeted therapy as second-line therapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(25):e20734.
16. **Zheng Z, Guo Y, Zou CP.** Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(7):e18332.

**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