



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 (Neues Anwendungsgebiet:
Endometriumkarzinom, Erstlinie, Kombination mit
Carboplatin und Paclitaxel)

Vom 15. Mai 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	34
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
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	44

5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	44
5.2	Stellungnahme Menarini Stemline Deutschland GmbH	58
5.3	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	65
5.4	Stellungnahme der Eisai GmbH	70
5.5	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	77
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	87
5.7	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	91
5.8	Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO	101
D.	Anlagen	149
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	149
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	155

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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 21. Oktober 2024 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. November 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2025 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 in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.05.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
 - der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie

b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Dostarlimab, Doxorubicin, Durvalumab, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie Olaparib zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Durvalumab: zwei Beschlüsse vom 20. Februar 2025
 - Olaparib: Beschluss vom 20. Februar 2025
 - Dostarlimab: Beschluss vom 20. Juni 2024
- 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

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

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in der Rezidiv-Situation lokale Therapieoptionen zur Behandlung des Rezidivs (Resektion, Strahlentherapie) für die Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommen.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (pMMR) als auch Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) umfasst. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten erläutert, dass der MMR-Status beim Endometriumkarzinom prognostisch relevant ist. Zudem liegen distinkte Zulassungen in Abhängigkeit des MMR-Status vor. Vor diesem Hintergrund sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in 2 Patientengruppen nach MMR-Status mit entsprechend unterschiedlichen Vergleichstherapien zu unterteilen.

Darüber hinaus wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Anbetracht dessen, dass vom zugelassenen Anwendungsgebiet eindeutig unterschiedliche Therapiesituationen umfasst sind, eine Konkretisierung der Patientengruppen vorgenommen:

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

und

- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

In der aktuellen S3-Leitlinie² liegen Empfehlungen für Behandlungsoptionen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß dieser Empfehlungen kann in der vorliegenden Behandlungssituation eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.

Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom vor.

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.

Mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie für Patientinnen mit dMMR sowie in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber neue zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Zulassung von Dostarlimab dMMR am 7. Dezember 2023, Dostarlimab pMMR am 15. Januar 2025, Durvalumab am 26. Juli 2024 und Olaparib am 12. August 2024).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.

Aufgrund der zum Teil sequentiellen Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patientinnen mit dMMR und pMMR liegen für die einzelnen Immuncheckpoint-Inhibitoren distinkte Nutzenbewertungen in Abhängigkeit des MMR-Status vor.

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 3.0. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024.

Patientinnen mit dMMR

Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR liegen Nutzenbewertungen zu Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.

In der Nutzenbewertung zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Juni 2024).

In der Nutzenbewertung zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Februar 2025).

Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – für Patientinnen mit dMMR allein die Kombinationstherapie mit Dostarlimab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß der Fachinformation zu Dostarlimab (4.2 Dosierung und Art der Anwendung) wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren. Daher wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Patientinnen mit pMMR

Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.

In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20. Februar 2025).

Am 15. Januar 2025 erhielt der Wirkstoff Dostarlimab eine Zulassungserweiterung für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR. Hierbei handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen mit pMMR im vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Dostarlimab für Patientinnen mit pMMR für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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 Absatz 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 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 868 vorgelegt.

Die Studie KEYNOTE 868 ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird. Untersucht werden erwachsene Patientinnen, unabhängig vom MMR-Status, mit fortgeschrittenem (Stadium III, IVA oder IVB) oder rezidiviertem Endometriumkarzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung bzw. für das Rezidiv erhalten haben. Patientinnen, die eine vorherige adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, waren geeignet, wenn das chemotherapiefreie Intervall vor Randomisierung mindestens 12 Monate betrug.

Insgesamt wurden 819 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach den Merkmalen „Vorliegen von dMMR (ja vs. nein)“, „ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)“ und „vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)“, randomisiert zugeteilt. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass bei 223 (27 %) Patientinnen eine dMMR und bei 586 (72 %) Patientinnen eine pMMR vorlag. Bei 10 (1 %) Patientinnen war der MMR-Status fehlend oder nicht bestimmbar.

Die noch laufende Studie wurde im August 2019 begonnen und wird an 397 Studienzentren in Nordamerika und Asien durchgeführt.

Bewertung:

Die Daten der Studie KEYNOTE 868 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Dies

entspricht weder der für Patientinnen mit dMMR bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie noch der für Patientinnen mit pMMR bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Patientengruppe a) als auch für Patientengruppe b) nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen betrachtet:

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

und

- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Zu den Patientengruppen a) und b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientengruppe a) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientengruppe b) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 868 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.

Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich in keiner der zwei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.

Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen 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).

Die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beruhen auf der gesamten Zielpopulation im Anwendungsgebiet und berücksichtigt die Unterteilung der Patientenpopulation anhand des MMR-Status nicht.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen und die Aufteilung der Patientenzahlen anhand des MMR-Status zu gewährleisten, werden für den vorliegenden Beschluss die Patientenzahlen der Beschlüsse zu Dostarlimab (für Patientengruppe a) Patientinnen mit dMMR, Beschluss vom 20. Juni 2024)³ und zu Durvalumab (für Patientengruppe b) Patientinnen mit pMMR, Beschluss vom 20. Februar 2025)⁴ zugrunde gelegt.

Es verbleiben die Unsicherheiten aus den vorherigen Verfahren aufgrund von methodischen Limitationen.

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: 7. Januar 2025):

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

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

³ Nutzenbewertungsverfahren D-996 Dostarlimab; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1044/>

⁴ Nutzenbewertungsverfahren D-1096 Durvalumab; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1112/>

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2025).

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.

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m)⁶, des Durchschnittsgewichts (durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg)⁶, des Durchschnittsalters von Frauen in Deutschland im Jahr 2021 (46 Jahre)⁶ und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl)⁷.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁶ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁷ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 25.04.2024]

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
<i>Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 42 Tage	5,7	1	5,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>				
Dostarlimab	1 x alle 42 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
<i>Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie</i>				
Dostarlimab	1 x alle 42 Tage	5,7	1	5,7

- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
<i>Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 42 Tage	5,7	1	5,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>				
Durvalumab	1 x alle 21 Tage	4 – 6	1	4 – 6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	4 – 6	1	4 – 6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	4 – 6	1	4 – 6
<i>Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib</i>				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	8,5 – 10,0	1	8,5 – 10,0
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	239,0 – 281,0	1	239,0 – 281,0

Verbrauch:

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	6	12 x 100 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg	637 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	6	6 x 300 mg + 6 x 30 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie</i>					
Pembrolizumab	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	5,7	22,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Dostarlimab	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	6	6 x 500 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg	637 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	6	6 x 300 mg + 6 x 30 mg
<i>Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie</i>					
Dostarlimab	1 000 mg	1 000 mg	2 x 500 mg	5,7	11,4 x 500 mg

b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	6	12 x 100 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg	637 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	6	6 x 300 mg + 6 x 30 mg
<i>Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie</i>					
Pembrolizumab	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	5,7	22,8 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Durvalumab	1 120 mg	1 120 mg	2 x 500 mg + 1 x 120 mg	4 – 6	8 x 500 mg + 4 x 120 mg – 12 x 500 mg + 6 x 120 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg oder AUC 6 = 764,3 mg	637 mg – 764,3 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 50 mg – 6 x 600 mg + 6 x 150 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	4 – 6	4 x 300 mg + 4 x 30 mg – 6 x 300 mg + 6 x 30 mg
<i>Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib</i>					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	8, 5 – 10,0	25,5 x 500 mg – 30 x 500 mg
Olaparib	2 x täglich 300 mg	600 mg	4 x 150 mg	239,0 – 281,0	956 x 150 mg – 1 124 x 150 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 § 130a 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,70 €	1,77 €	1,11 €	31,82 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,70 €	1,77 €	1,11 €	31,82 €
Dostarlimab 500 mg	1 IFK	4 557,80 €	1,77 €	257,00 €	4 299,03 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €
Durvalumab 120 mg	1 IFK	518,21 €	1,77 €	28,06 €	488,38 €
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 763,36 €	1,77 €	268,74 €	4 492,85 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025

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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 Absatz 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 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die

verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2025

- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2025

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

Am 14. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. November 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Bewertungsverfahren bestimmt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2024 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 für das Bewertungsverfahren bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dem IQWiG in Ergänzung zum Schreiben vom 14. November 2024 am 26. November 2024 übermittelt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Februar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. März 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 24. März 2025 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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. März 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. April 2025 29. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Mai 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

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

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)

Vom 15. Mai 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 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 3. April 2025 (BAnz AT 18.06.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 15. Mai 2025 „Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA), Erstlinie, Kombination mit Radiochemotherapie)“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 15. Mai 2025

In Kraft getreten am: 15. Mai 2025

BAnz AT 02.07.2025 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Oktober 2024):

Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Mai 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-111), sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

circa 380 bis 1 520 Patientinnen

- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

circa 990 bis 1 810 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2025):

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

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

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:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	
Pembrolizumab	31 055,16 €
Carboplatin	1 902,90 €
Paclitaxel	5 360,58 €
Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie	
Pembrolizumab	59 004,80 €
Gesamt	97 323,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Dostarlimab	25 794,18 €
Carboplatin	1 902,90 €
Paclitaxel	5 360,58 €
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie	
Dostarlimab	49 008,94 €
Gesamt	82 066,60 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025)

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 in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	5,7	570 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Dostarlimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie					
Dostarlimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	5,7	570 €

- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	
Pembrolizumab	31 055,16 €
Carboplatin	1 902,90 €
Paclitaxel	5 360,58 €
Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie	
Pembrolizumab	59 004,80 €
Gesamt	97 323,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	
Durvalumab	17 845,36 € – 26 768,04 €
Carboplatin	1 268,60 € – 2 370,24 €
Paclitaxel	3 573,72 € – 5 360,58 €
Erhaltungstherapie mit Durvalumab und Olaparib	
Durvalumab	50 655,24 € – 59 594,40 €
Olaparib	38 349,68 € – 45 088,96 €
Gesamt	111 692,60 € – 139 182,22 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025)

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 in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	5,7	570 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4 – 6	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4 – 6	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4 – 6	400 € – 600 €
Erhaltungstherapie mit Durvalumab und Olaparib					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,5 – 10,0	850 € – 1 000 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung
- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Mai 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 02.07.2025 B2

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Februar 2025 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, Erstlinie, Kombination r



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.02.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.03.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-11-15-D-1129)

Modul 1

(PDF 463,65 kB)

Modul 2

(PDF 550,73 kB)

Modul 3

(PDF 1,19 MB)

Modul 4

(PDF 5,07 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 6,03 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,15 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, Erstlinie, Kombination r Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung

- **der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,**
- **des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Behandlung mit Pembrolizumab:

- Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie

b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- **der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,**
- **des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Behandlung mit Pembrolizumab:

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

Stand der Information: November 2024

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 17.02.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 579,68 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 250,22 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1150/>

17.02.2025 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 10.03.2025
 - Mündliche Anhörung: 24.03.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.03.2025 **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 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **10.03.2025** 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 - 2024-11-15-D-1129*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 24.03.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.03.2025 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 Mai 2025). 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 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.10.2024 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
- [Verfahren vom 01.10.2024 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. März 2025 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	07.03.2025
Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)	28.02.2025
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	05.03.2025
Eisai GmbH	06.03.2025
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	06.03.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	10.03.2025
AstraZeneca GmbH	10.03.2025
DGGG, DGHO, NOGGO	11.03.2025

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						
Hr. Dr. Ziegler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Pfitzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Lenk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Winkler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Tuffy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Hr. Dr. Steinert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dahlems	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Welz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Schneider	ja	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Hülsmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Bölz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGGG, DGHO, NOGGO						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Hr. PD Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	10.03.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/ KEYTRUDA®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie KEYNOTE 868 zeigt unter der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eine Verlängerung der Überlebensdauer der Patient:innen, für die gesamte Studienpopulation der Vergleichstherapie aus Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Die patientenrelevante Verbesserung beim Gesamtüberleben spiegelt sich deutlich in der erheblichen Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens wider und ebenso in der erheblichen Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. So können die Patient:innen klinisch relevant länger vor dem Fortschreiten der Erkrankung und vor den Belastungen, die mit einer Folgetherapie einhergehen, bewahrt werden. Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 868 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.</p> <p>Demnach zeigen die Daten der Studie KEYNOTE 868 in der Gesamtschau signifikante Vorteile von Pembrolizumab gegenüber dem Studienkomparator, Pembrolizumab stellt somit eine wichtige Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen betrachtet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Zu den Patientengruppen a) und b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientengruppe a) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientengruppe b) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden PhaseIII-Studie KEYNOTE 868 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich in keiner der zwei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.5 f	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Verfahren wurde nach Einreichung des Dossiers (14.11.2024) am 26.11.2024 durch den G-BA geändert. Die zuvor vom G-BA festgelegte zVT einer systemischen Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe für die gesamte Patientenpopulation wurde auf zwei Fragestellungen aufgeteilt und wie folgt konkretisiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H, für die eine systemische Therapie geeignet ist 2. Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie geeignet ist <p>Für das IQWiG ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht belegt, da die Studie KEYNOTE 868 gegen die ursprünglich festgelegte zVT (Carboplatin + Paclitaxel) verglichen und damit nicht zur Bewertung herangezogen wird.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 6 ff.:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>[...]</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie liegen Empfehlungen für Behandlungsoptionen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß dieser Empfehlungen kann in der vorliegenden Behandlungssituation eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.</p> <p>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom vor.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Therapielandschaft der Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms veränderte sich in den letzten Monaten zugunsten der Patient:innen schnell. Bei MSD stehen die Patient:innen an erster Stelle und es ist zu begrüßen, dass durch die neu zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren den Patient:innen im Anwendungsgebiet nun neue und innovative Therapieoptionen zur Verfügung stehen. In mehrjährig laufenden klinischen Studien lassen sich jedoch solch schnelle Veränderungen des Zulassungsstatus nicht abbilden.</p> <p>Ein kurzfristiger zVT Wechsel, vor allem wenn er nach Dossiereinreichung erfolgt, verhindert eine mögliche Umsetzung und wirkt sich negativ auf die Planbarkeit aus. Die aktuell gültigen Anpassungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für das Unternehmen erst zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung am 17. Februar 2025 auf der zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gehörenden Homepage des G-BA ersichtlich und wurden daher im Dossier nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 868 zeigt unter der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eine Verlängerung der Überlebensdauer der Patient:innen, für die gesamte Studienpopulation gegenüber der Vergleichstherapie aus</p>	<p>Mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie für Patientinnen mit dMMR sowie in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber neue zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Zulassung von Dostarlimab dMMR am 7. Dezember 2023, Dostarlimab pMMR am 15. Januar 2025, Durvalumab am 26. Juli 2024 und Olaparib am 12. August 2024).</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.</p> <p>Aufgrund der zum Teil sequentiellen Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patientinnen mit dMMR und pMMR liegen für die einzelnen Immuncheckpoint-Inhibitoren distinkte Nutzenbewertungen in Abhängigkeit des MMR-Status vor. Patientinnen mit dMMR Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR liegen Nutzenbewertungen zu</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Die patientenrelevante Verbesserung beim Gesamtüberleben spiegelt sich deutlich in der erheblichen Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens wider und ebenso in der erheblichen Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. So können die Patient:innen klinisch relevant länger vor dem Fortschreiten der Erkrankung und vor den Belastungen, die mit einer Folgetherapie einhergehen, bewahrt werden. Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 868 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.</p> <p>Demnach zeigen die Daten der Studie KEYNOTE 868 in der Gesamtschau signifikante Vorteile von Pembrolizumab gegenüber dem Studienkomparator, Pembrolizumab stellt somit eine wichtige Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.</p>	<p>Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor. In der Nutzenbewertung zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Juni 2024).</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Februar 2025).</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – für Patientinnen mit dMMR allein die Kombinationstherapie mit Dostarlimab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Gemäß der Fachinformation zu Dostarlimab (4.2 Dosierung und Art der Anwendung) wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen verabreicht, gefolgt von</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren. Daher wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Patientinnen mit pMMR</u></p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.</p> <p>In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20. Februar 2025).</p> <p>Am 15. Januar 2025 erhielt der Wirkstoff Dostarlimab eine Zulassungserweiterung für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR. Hierbei handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen mit pMMR im</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Dostarlimab für Patientinnen mit pMMR für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>
II.15 f.	<p><u>Patientenzahlen:</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass bei den berechneten Patientenzahlen von einer Unterschätzung auszugehen ist, da Teilpopulationen in der Zielpopulation unberücksichtigt bleiben. Bei der Betrachtung zu berücksichtigender Patientenpopulationen muss jedoch der vorliegende Zulassungstext im Gesamten berücksichtigt werden und Einzelkomponenten dürfen nicht ausschließlich separat betrachtet werden. Pembrolizumab ist zugelassen in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie geeignet ist. Die Patient:innen müssen also zum einen für</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10:</p> <p>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beruhen auf der gesamten Zielpopulation im Anwendungsgebiet und berücksichtigt die Unterteilung der Patientenpopulation anhand des MMR-Status nicht.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine systemische Therapie in Frage kommen und befinden sich zum anderen innerhalb der Erstlinientherapie in einer palliativen – und damit nicht mehr kurativen (adjuvanten) Behandlungssituation. Auch der G-BA ging in der Niederschrift zur Beratung (2022-B-234) der KEYNOTE 868 davon aus, dass lokale Therapieoptionen zur Behandlung eines Rezidivs (Resektion, Strahlentherapie) für die Patient:innen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommen [1].</p> <p><u>Zu Schritt 3a1 bis 3a3: Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als Erstlinie infrage kommt</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass auch Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ohne Resektion bzw. ohne vollständige Resektion als Erstlinienbehandlung im weiteren Krankheitsverlauf ein Rezidiv erleiden können und folglich von der Zielpopulation umfasst sind.</p> <p>Bei erneutem Tumorwachstum ohne vorangegangene Resektion oder nach unvollständiger Resektion des Primärtumors handelt es sich nicht um ein Rezidiv, sondern um einen Progress, da nur nach vollständiger Resektion von einer Tumorfreiheit auszugehen ist. Patient:innen, die einen Progress erleiden, befinden sich für die Therapie ihres Progresses, die ggf. eine systemische Therapie</p>	<p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen und die Aufteilung der Patientenzahlen anhand des MMR-Status zu gewährleisten, werden für den vorliegenden Beschluss die Patientenzahlen der Beschlüsse zu Dostarlimab (für Patientengruppe a) Patientinnen mit dMMR, Beschluss vom 20. Juni 2024)³ und zu Durvalumab (für Patientengruppe b) Patientinnen mit pMMR, Beschluss vom 20. Februar 2025)⁴ zugrunde gelegt.</p> <p>Es verbleiben die Unsicherheiten aus den vorherigen Verfahren aufgrund von methodischen Limitationen.</p> <p>3 Nutzenbewertungsverfahren D-996 Dostarlimab; https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1044/</p> <p>4 Nutzenbewertungsverfahren D-1096 Durvalumab; https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1112/</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einschließt, in einer späteren Therapielinie und nicht mehr in der Erstlinie. Diese Patient:innen sind daher nicht durch das vorliegende Anwendungsgebiet abgedeckt.</p> <p><u>Zu Schritt 3b2: Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und mit vollständiger Resektion</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass auch etliche Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom nach einer vollständigen Resektion gemäß Leitlinien-Empfehlung systemisch behandelt werden und deshalb von der Zielpopulation umfasst sind, und sich demzufolge für die Zielpopulation eine Unterschätzung ergibt. Es ist korrekt, dass für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom nach einer vollständigen Resektion eine systemische Therapie empfohlen sein kann. Dabei handelt es sich jedoch, wie auch in den S3 Leitlinien formuliert und ebenfalls so in der Nutzenbewertung des IQWiG angegeben, um eine adjuvante Therapie, die Patient:innen befinden sich also in einer kurativen Behandlungssituation. Demzufolge ist diese Patientenpopulation nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst, da Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nur für die Erstlinientherapie und nicht für die adjuvante Therapie zugelassen ist.</p> <p>Patient:innen nach vollständiger Resektion im primär fortgeschrittenen Stadium sind lediglich dann vom vorliegenden</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet umfasst, wenn nach dieser Resektion und ggf. anschließender adjuvanter Behandlung ein nicht mehr kurativ behandelbares Rezidiv auftritt. Diese wurden bei der Berechnung der Patientenzahl von MSD vollumfänglich berücksichtigt (siehe Schritt 3b3/3b4).</p> <p><u>Zu Schritt 3b4: Patient:innen mit Rezidiv, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage kommt</u></p> <p>Der Anteilswert von 26,9 % aus der Studie von van Wijk et al. [2] bezieht sich auf Patient:innen, die nach einer erfolgten Rezidivtherapie keine nachweisbare Erkrankung mehr aufweisen, also eine vollständige Resektion erreicht werden konnte. Aus Sicht des IQWiG ist fraglich, ob der hieraus im Umkehrschluss berechnete Anteil von 73,1% der Patient:innen ohne bzw. ohne vollständige Resektion dem Anteilswert der Patient:innen mit Rezidiv entspricht, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Kommen Patient:innen jedoch für eine systemische Therapie im direkten Anschluss an ihre vollständige Resektion in Frage, handelt es sich auch hier um eine adjuvante Therapie. Die Zahl dieser Patient:innen ist demnach für die Berechnung der Zielpopulation unerheblich, da Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht als adjuvante, sondern als Erstlinientherapie zugelassen ist.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zu Schritt 3b4/ 3c2:</u></p> <p>Das IQWiG kritisiert den generellen Ausschluss von Patient:innen mit lokoregionärem Rezidiv, da nicht ausgeschlossen werden könne, dass auch für diese Patient:innen eine systemische Therapie in Frage kommt. Der Ausschluss der Patient:innen mit einem lokoregionären Rezidiv basiert auf der Annahme, dass eine Resektion mit kurativem Behandlungsziel möglich ist. Auch wenn diese Patient:innen dann ggf. für eine systemische Therapie in Frage kommen, handelt es sich auch hier um eine Therapie im kurativen Setting und wäre dementsprechend ebenfalls nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass es sich bei den vom IQWiG genannten Teilpopulationen nicht um für die Zielpopulation relevante Populationen handelt. Folglich führt deren Ausschluss bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B234. Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. 2022.
2. van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L, Ewing PC, Burger CW. Stage III and IV endometrial cancer: a 20-year review of patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(4):1648-55.

5.2 Stellungnahme Menarini Stemline Deutschland GmbH

Datum	28. Februar 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda im Endometriumkarzinom - 2024-11-15-D-1129
Stellungnahme von	Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Änderung der zVT nach Einreichung des Dossiers erlaubt keine angemessene Datenpräsentation im Dossier und verwehrt dem IQWiG eine erfolgreiche initiale Nutzenbewertung.</p> <p>Die Dossierbewertung des IQWiG beschreibt eine kurzfristige Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren wie folgt:</p> <p><i>„Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (14.11.2024) am 26.11.2024 angepasst. Die zuvor vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (konsentiert am 08.11.2022) war eine systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, die sich in nur einer Fragestellung auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog.“</i> (IQWiG 2025)</p> <p>Aus der Nutzenbewertung des IQWiG ergibt sich nicht, aus welchem Anlass und in welcher Form der G-BA die zVT am 26.11.2024 angepasst hat.</p> <p>Während nachvollziehbar ist, dass sich die Therapielandschaft zwischen November 2022 und November 2024 solcherart entwickeln kann, dass eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig wird, ist eine Änderung der zVT nach Einreichung des Dossiers von Seiten der Hersteller nicht umsetzbar.</p> <p>Dies führt dann zwangsläufig zu einer Nicht-Bewertbarkeit der mühsam aufbereiteten Daten, und verwehrt dem IQWiG eine Bewertung der relevanten klinischen Daten.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 6 ff.:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>[...]</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie liegen Empfehlungen für Behandlungsoptionen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß dieser Empfehlungen kann in der vorliegenden Behandlungssituation eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.</p> <p>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom vor.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.</p> <p>Mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie für Patientinnen mit dMMR sowie in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in</p>

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Außerdem wird den weiteren Stellungnahmeberechtigten – wie medizinischen Gesellschaften und anderen Stakeholdern – eine Einsicht in die vom G-BA als relevant erachteten Daten verwehrt, so dass sachgerechte Stellungnahmen nicht möglich sind.</p> <p>Im vorliegenden Fall ist der Wechsel der zVT für pMMR-Patienten besonders bemerkenswert, weil dieses Therapieregime zur Zeit der zVT-Änderung (26.11.2024) noch nicht vom G-BA bewertet worden war.</p> <p>Fazit: Stemline äußert die Bitte, solche Änderungen rechtzeitig mit dem pharmazeutischen Unternehmer zu teilen, um adäquate Analysen und die Präsentation der Daten im Dossier zu ermöglichen. Eine Alternative wäre eine Berücksichtigung der vorhandenen Daten als valide in der Nutzenbewertung. Dies insbesondere, wenn diese vom pharmazeutischen Unternehmen auf Grundlage einer G-BA-Beratung generiert oder angepasst wurden.</p>	<p>Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber neue zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Zulassung von Dostarlimab dMMR am 7. Dezember 2023, Dostarlimab pMMR am 15. Januar 2025, Durvalumab am 26. Juli 2024 und Olaparib am 12. August 2024).</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.</p> <p>Aufgrund der zum Teil sequentiellen Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patientinnen mit dMMR und pMMR liegen für die einzelnen Immuncheckpoint-Inhibitoren distinkte Nutzenbewertungen in Abhängigkeit des MMR-Status vor. Patientinnen mit dMMR Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR liegen Nutzenbewertungen zu Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor. In der Nutzenbewertung zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Juni 2024).</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Februar 2025).</p>

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – für Patientinnen mit dMMR allein die Kombinationstherapie mit Dostarlimab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Gemäß der Fachinformation zu Dostarlimab (4.2 Dosierung und Art der Anwendung) wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren. Daher wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Patientinnen mit pMMR</u></p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.</p> <p>In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20. Februar 2025).</p>

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Am 15. Januar 2025 erhielt der Wirkstoff Dostarlimab eine Zulassungserweiterung für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR. Hierbei handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen mit pMMR im vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Dostarlimab für Patientinnen mit pMMR für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:

Keine weiteren spezifischen Aspekte

Literaturverzeichnis

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025):
Pembrolizumab (Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie) Nutzenbewertung gemäß § 35a
SGB V, DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A24-111 Version: 1.0 Stand: 11.02.2025 IQWiG-
Berichte – Nr. 1934 DOI: 10.60584/A24-111, online abgerufen am 26.02.2025 unter
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8136/2024-11-15_Nutzenbewertung-
IQWiG_Pembrolizumab_D-1129.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8136/2024-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-1129.pdf)

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	05. März 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda) Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17.02.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Pembrolizumab (Handelsname: Keytruda) im Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel.</p> <p>GSK vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. den Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) Dostarlimab (Jemperli) in Deutschland, der durch den G-BA im vorliegenden Verfahren (in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel) für die Subpopulation derjenigen Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Status als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde.</p> <p>Jemperli wird angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC), für die eine systemische Therapie infrage kommt.• als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem EC mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.</p> <p>Als Zulassungsinhaber von Dostarlimab ist GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG unmittelbar in dem Verfahren betroffen und nimmt gemäß Kap. 5 §19 Verfo G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Auf S. 1 der Nutzenbewertung stellt das IQWiG fest:</p> <p>„Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.“</p> <p>GSK befürwortet die Einbindung von Betroffenen, beziehungsweise Patientenorganisationen in allen Dossierbewertungen. Aufgrund des Fehlens von Rückmeldungen aus Patientensicht, vor allem zu patientenrelevanten Endpunkten, unterliegt im vorliegenden Fall aus Sicht von GSK ein zumindest „nicht-quantifizierbares“ Verzerrungspotential.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG weicht in seiner Bewertung in der Auswahl von patientenrelevanten Endpunkten von der Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers ab. Aus Sicht von GSK stellt progressionsfreies Überleben einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt in der Therapie des Endometriumkarzinoms dar, welcher auch von den Zulassungsbehörden anerkannt wird. Vor diesem Hintergrund sollten die Therapievorteile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf PFS ebenfalls für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	06. März 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab <i>Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i> Verfahrensnummer: 2024-11-15-D-1129
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst (Eisai 2024):</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC):</u> LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.• <u>Hepatozelluläres Karzinom (HCC):</u> LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).• <u>Endometriumkarzinom (EC):</u> LENVIMA ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Keytruda, auf welches sich die vorliegende Nutzenbewertung bezieht, lautet (MSD 2025):</p> <p><u>Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, EC)</u></p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Endometriumkarzinom betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.7ff.	<p><u>Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation</u></p> <p>Im Teil II seines Berichts Nr. 1934 (IQWiG 2025) stellt das IQWiG die vom Hersteller vorgenommene Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für Pembrolizumab dar und bewertet diese Vorgehensweise. Basierend auf den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine Spanne von 610–1.973 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Das IQWiG führt hierzu aus, dass die Herleitung der GKV-Zielpopulation durch den Hersteller methodisch nicht gänzlich nachvollziehbar sei und die Berechnungen zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Im Weiteren äußert das IQWiG zu mehreren Berechnungsschritten des Herstellers Kritik, geht jedoch nur teilweise darauf ein, welche Vorgehensweise stattdessen zu empfehlen und welche Datengrundlage dabei heranzuziehen wäre.</p> <p>Nach der Bewertung der einzelnen Berechnungsschritte des pharmazeutischen Unternehmers nimmt das IQWiG eine Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren in der Indikation vor. Hierbei bezieht sich das Institut zunächst auf die jüngst stattgefundenen Bewertungsverfahren zu Durvalumab (IQWiG 2024b) (IQWiG 2024c). Die beiden darin aufgeführten Patientengruppen bilden aus Sicht des IQWiG</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10:</p> <p>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beruhen auf der gesamten Zielpopulation im Anwendungsgebiet und berücksichtigt die Unterteilung der Patientenpopulation anhand des MMR-Status nicht.</p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen und die Aufteilung der Patientenzahlen anhand des MMR-Status zu gewährleisten, werden für den vorliegenden Beschluss die Patientenzahlen der Beschlüsse zu Dostarlimab (für Patientengruppe a) Patientinnen mit dMMR, Beschluss vom 20. Juni 2024)³ und zu Durvalumab (für Patientengruppe b) Patientinnen mit pMMR, Beschluss vom 20. Februar 2025)⁴ zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zusammengenommen die Zielpopulation für Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Der Vergleich der Zielpopulation von Durvalumab und Pembrolizumab ist aus Sicht von Eisai nachvollziehbar.</p> <p>Nachfolgend benennt das IQWiG mehrere Unsicherheiten, die es aus seiner Sicht bei der Berechnung der Zielpopulation durch den Hersteller von Durvalumab gab. Die hier vorliegende Herleitung durch den Hersteller von Pembrolizumab greife zwar einige der damals genannten Kritikpunkte auf, berücksichtige jedoch verschiedene Teilpopulationen nicht, was zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führe.</p> <p>Obwohl das IQWiG zu beiden Herangehensweisen der Hersteller Kritik äußert, stuft es die Herangehensweise aus dem Bewertungsverfahren von Durvalumab als geeigneter ein. In seiner Nutzenbewertung für Durvalumab hat das IQWiG für die Fragestellung 1 (dMMR) zusätzlich ein älteres Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab (IQWiG 2024a) herangezogen, in welchem die ausgewiesene Spanne der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation 593 bis 1.522 betrug. Das IQWiG beschrieb in seinem Bericht zu Durvalumab, dass sowohl die für Durvalumab als auch die für Dostarlimab berechnete Spanne mit Unsicherheit behaftet sind und nicht beurteilt werden kann, welche der beiden Spannen eine bessere Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der</p>	<p>Es verbleiben die Unsicherheiten aus den vorherigen Verfahren aufgrund von methodischen Limitationen.</p> <p>3 Nutzenbewertungsverfahren D-996 Dostarlimab; https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1044/</p> <p>4 Nutzenbewertungsverfahren D-1096 Durvalumab; https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1112/</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>GKV-Zielpopulation darstellt. Basierend auf den Spannen beider Verfahren bildete das IQWiG eine Gesamtspanne von 378 bis 1.522, die nach Meinung des IQWiG die „zurzeit beste Schätzung der Patientenzahl“ ergibt. Diese Spanne übernimmt das IQWiG auch für die Bildung der dMMR-Population für Pembrolizumab. Die Berechnung dieser Gesamtspanne ist aus Sicht von Eisai methodisch nicht gänzlich nachvollziehbar. Für die Fragestellung 2 (pMMR) übernimmt das IQWiG die vom Hersteller von Durvalumab berechnete Zielpopulation, obwohl es hier dieselben Kritikpunkte äußert wie für die Berechnung der Population für Fragestellung 1. Die unterschiedliche Vorgehensweise für die beiden Fragestellungen ist für Eisai ebenfalls nicht gänzlich nachvollziehbar.</p> <p>Eisai bittet den G-BA dies bei seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Eisai (2024). Fachinformation Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand Oktober 2024.
2. IQWiG (2024a). Dostarlimab (Endometriumkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7373/2024-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dostarlimab_D-996.pdf, abgerufen am: 05.03.2025.
3. IQWiG (2024b). "Durvalumab (Endometriumkarzinom, dMMR) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7941/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1091.pdf, abgerufen am: 05.03.2025.
4. IQWiG (2024c). Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7933/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1096.pdf, abgerufen am: 05.03.2025.
5. IQWiG (2025). Pembrolizumab (Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8136/2024-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-1129.pdf, abgerufen am: 05.03.2025.
6. MSD (2025). Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2025.

5.5 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	05.03.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®) – 2024-11-15-D-1129
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung: Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Seitenzahlen im Folgenden auf die Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 11.02.2025 [1].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.02.2025 die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, auf seiner Website veröffentlicht (Projekt: A24-111, Bericht-Nr. 1934 [1]).</p> <p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden: Daiichi Sankyo) vertreibt in Deutschland u. a. das Arzneimittel Enhertu mit dem Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (T-DXd), das derzeit zur Behandlung von Patient*innen mit HER2-positivem und HER2-low Brustkrebs, HER2-positivem Magenkrebs und nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) zugelassen ist (Details zu den Anwendungsgebieten finden sich in der Fachinformation [2]). Für das Endometriumkarzinom befindet sich T-DXd mit der Studie Destiny-PanTumor02 (NCT04482309) bereits in der klinischen Erprobung.</p> <p>Zudem befinden sich bei Daiichi Sankyo weitere onkologische Wirkstoffe in der klinischen Erprobung oder sind bereits im Zulassungsprozess, deren zukünftigen Anwendungsgebiete sich ebenfalls auf das Endometriumkarzinom erstrecken könnten.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daiichi Sankyo nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nach Kapitel 5 § 19 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Stellung zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab im zuvor genannten Anwendungsgebiet.</p>	
<p>Die Festlegung von Durvalumab im laufenden Verfahren und vor Abschluss des dazugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens erhöht die bereits bestehenden Unsicherheiten im Zusammenhang mit der Verlässlichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nochmals deutlich</p> <p>Laut Fachinformation von Keytruda® ist Pembrolizumab unter anderem zugelassen:</p> <p>„in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind“ [3].</p> <p>Ausweislich der Ausführungen des IQWiG im Nutzenbewertungsbericht (S. I.5) hatte der G-BA für dieses Anwendungsgebiet zunächst</p> <p>„eine systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, die sich in nur einer Fragestellung auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog“,</p> <p>als zVT festgelegt.</p> <p>Nach Einreichung des Dossiers durch den Hersteller am 14.11.2024 wurde diese zVT am 26.11.2024 durch den G-BA jedoch angepasst und in zwei Teilpopulationen aufgeteilt (in Patientinnen mit Mismatch-</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 6 ff.:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>[...]</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie liegen Empfehlungen für Behandlungsoptionen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß dieser Empfehlungen kann in der vorliegenden Behandlungssituation eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.</p> <p>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom vor.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.</p> <p>Mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie für Patientinnen mit dMMR sowie in Kombination mit Carboplatin und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reparatur-Defizienz [dMMR] oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität [MSI-H] bzw. Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Profizienz [pMMR]) (S. I.5).</p> <p>Für Patientinnen im Anwendungsgebiet mit pMMR wurde hierbei folgende zVT festgelegt:</p> <p style="padding-left: 40px;">„Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib“ (S. I.5)</p> <p>Diese Festlegung der zVT durch den G-BA ist insofern bemerkenswert, als dass die Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, selbst erst am 01.09.2024 begonnen wurde und zum Zeitpunkt der Änderung der zVT für Pembrolizumab dementsprechend noch nicht abgeschlossen war [4].</p> <p>Die Wahrnehmung von Daiichi Sankyo zur Spruchpraxis des G-BA hierzu war es bisher, dass neue Wirkstoffe vom G-BA erst dann in der zVT Berücksichtigung finden, wenn sie in der medizinischen Versorgung etabliert sind und ihr therapeutischer Stellenwert ausreichend beurteilbar ist. Zur Frage, ab wann der therapeutische Stellenwert eines Wirkstoffs ausreichend beurteilbar ist, gibt es keine festgelegten Kriterien seitens des G-BA, jedoch basierend auf bisherigen G-BA-Beschlüssen scheint dies erst einige Zeit nach Abschluss der Nutzenbewertung möglich zu sein. Hierbei finden Wirkstoffe mit nachgewiesenem Zusatznutzen tendenziell schneller Einzug in die zVT als Wirkstoffe ohne Zusatznutzen.</p> <p>Daiichi Sankyo ist kein weiterer Fall bekannt, in dem ähnlich wie in der Bewertung von Pembrolizumab, ein Wirkstoff bereits vor Abschluss der eigenen Nutzenbewertung – und vielmehr noch vor Abschluss der</p>	<p>Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber neue zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Zulassung von Dostarlimab dMMR am 7. Dezember 2023, Dostarlimab pMMR am 15. Januar 2025, Durvalumab am 26. Juli 2024 und Olaparib am 12. August 2024).</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.</p> <p>Aufgrund der zum Teil sequentiellen Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patientinnen mit dMMR und pMMR liegen für die einzelnen Immuncheckpoint-Inhibitoren distinkte Nutzenbewertungen in Abhängigkeit des MMR-Status vor. Patientinnen mit dMMR Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR liegen Nutzenbewertungen zu Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor. In der Nutzenbewertung zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Juni 2024).</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung durch das IQWiG – als zVT für einen anderen Wirkstoff festgelegt wurde. Das Vorgehen ist zudem bereits aus logischen Gesichtspunkten nicht nachvollziehbar, da unklar bleibt, wie der G-BA den therapeutischen Stellenwert eines Wirkstoffs beurteilen kann, bevor er überhaupt dessen Zusatznutzen gegenüber dem bisherigen Therapiestandard festgestellt hat.</p> <p>Hinzu kommt, dass der G-BA in der gerade abgeschlossenen Nutzenbewertung von Durvalumab im hier vorliegenden Anwendungsgebiet den Wirkstoff Pembrolizumab wiederum in der Festlegung der zVT zwar als möglichen Wirkstoff aufgegriffen, aber mit Verweis auf den noch ausstehenden Beschluss zur Nutzenbewertung letztlich ausgeschlossen hatte [4]. Im Einzelnen begründet der G-BA seine Entscheidung damit, dass es derzeit noch</p> <p style="padding-left: 40px;">„an einer tragfähigen Entscheidungsgrundlage [fehle], um eine strukturierte, evidenzbasierte Bewertung der neu zugelassenen Wirkstoffe auch im Verhältnis zu den im Anwendungsgebiet den Therapiestandard bildenden Wirkstoffen vornehmen zu können“ [4].</p> <p>Es ist für Daiichi Sankyo weder ersichtlich, noch erscheint es sachgerecht, warum diese Begründung in dem einen Fall (Pembrolizumab als zVT für Durvalumab) Anwendung finden sollte, in dem anderen Fall (Durvalumab als zVT für Pembrolizumab) jedoch nicht.</p>	<p>Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Februar 2025).</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – für Patientinnen mit dMMR allein die Kombinationstherapie mit Dostarlimab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Gemäß der Fachinformation zu Dostarlimab (4.2 Dosierung und Art der Anwendung) wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren. Daher wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Patientinnen mit pMMR</u></p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.</p> <p>In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erschwerend kommt hinzu, dass dadurch eine Situation entsteht, in der für die exakt gleiche Patientenpopulation¹ zeitgleich zwei unterschiedliche zVTen definiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Pembrolizumab laut IQWiG-Nutzenbewertungsbericht vom 11.02.2025 [1]: <ul style="list-style-type: none"> A. Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib • Für Durvalumab laut G-BA-Beschluss vom 20.02.2025 [4]: <ul style="list-style-type: none"> B. Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten <p>Für den pharmazeutischen Hersteller ist die Festlegung der zVT für die Vorbereitung und Durchführung der Nutzenbewertung von entscheidender Bedeutung, da sich danach bestimmt, welche Studiendaten im Dossier vorzulegen sind. Ist das Dossier eingereicht, können Hersteller erst wieder im Rahmen der Stellungnahme neue Analysen vorlegen, was aufgrund des engen zeitlichen Rahmens derselben aber nur sehr eingeschränkt und meist nur für besonders wichtige Endpunkte möglich ist.</p> <p>Bereits unter den bisherigen Bedingungen stellt die Möglichkeit des G-BA, die zVT jederzeit kurzfristig zu ändern, eine große Unsicherheit für die Hersteller dar, da damit das inhärente Risiko verbunden ist, dass die eigenen klinischen Studien für die Nutzenbewertung entwertet werden oder gänzlich unberücksichtigt bleiben.</p>	<p>festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20. Februar 2025).</p> <p>Am 15. Januar 2025 erhielt der Wirkstoff Dostarlimab eine Zulassungserweiterung für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR. Hierbei handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen mit pMMR im vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Dostarlimab für Patientinnen mit pMMR für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

¹ Erwachsene Patientinnen zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab hat die nachträgliche Änderung der zVT beispielsweise zur Folge, dass die vom Hersteller vorgelegte randomisiert-kontrollierte Studie KEYNOTE 868 aufgrund des falschen Komparators nicht berücksichtigt werden konnte; der Nachweis eines Zusatznutzens ist damit nicht mehr möglich. Im Gegensatz dazu wäre ein Zusatznutzen gegenüber der ursprünglichen zVT in Anbetracht des in der Studie gewählten Komparators sowie der Ergebnisse des Vergleichs in patientenrelevanten Endpunkten zumindest nicht sachgerecht ausgeschlossen gewesen.</p> <p>Aus Sicht der pharmazeutischen Hersteller wäre es daher wünschenswert, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie über einen gewissen Zeitraum unverändert bliebe oder stattdessen die Möglichkeit bestünde, dass Studien, deren Komparator mit der zVT aus einer vorherigen G-BA-Beratung übereinstimmen, ergänzend in der Nutzenbewertung berücksichtigt würden.</p> <p>Ungeachtet dieser generellen Vorschläge zur Verringerung der Unsicherheiten im Zusammenhang mit der Festlegung der zVT, erscheint es aber in jedem Fall sachgerecht, Änderungen nach Beginn der Nutzenbewertung auf solche Vorgänge zu beschränken, die auf fundierten und abgesicherten Erkenntnissen beruhen, die vor Beginn der Nutzenbewertung noch nicht verfügbar waren. Solche fundierten und abgesicherten Erkenntnisse können sich aus Sicht von Daiichi Sankyo aber nur dann ergeben, wenn ein Wirkstoff tiefgehend im deutschen Versorgungskontext beurteilt wurde, also erst nach Abschluss der Nutzenbewertung für diesen Wirkstoff oder zumindest nach Bewertung und Aufnahme in die Empfehlungen von hochwertigen deutschen Therapieleitlinien.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daiichi Sankyo bittet den G-BA daher, seine Entscheidung bezüglich der Festlegung von Durvalumab ² als zVT im Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab zum Endometriumkarzinom in der Erstlinie zu überdenken. Insbesondere sollte der G-BA vermeiden, mit der Entscheidung eine Präzedenz zu schaffen, die die sowieso bereits bestehenden starken Unsicherheiten im Zusammenhang mit der Verlässlichkeit der zVT-Festlegung zusätzlich verschärfen.	

² Genauer: Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
	Keine	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025). Pembrolizumab (Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt A24-11 - Nr. 1934. [Zugriff: 24.02.2025]. Link: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8136/2024-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-1129.pdf.
2. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (2021). Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Oktober 2024). [Zugriff: 24.02.2025]. Link: www.fachinfo.de.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH (2015). Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2025). [Zugriff: 24.02.2025]. Link: www.fachinfo.de.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025). Tragende Gründe zum 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) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib) vom 20. Februar 2025. [Zugriff: 24.02.2025]. Link: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11213/2025-02-20_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1091_TrG.pdf.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	10.03.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Februar 2025 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist unter anderem zugelassen für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom. Der G-BA unterteilt in (A) Patientinnen mit dMMR oder MSI-H, für die eine systemische Therapie geeignet ist, sowie (B) Patientinnen mit pMMR, für die eine systemische Therapie geeignet ist. Für (A) legt der G-BA Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für (B) bestimmt der G-BA Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen. Der Hersteller hat im Dossier eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie vorgelegt, jedoch wird diese aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens jedoch geringen Zusatznutzen ableitet.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.7 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	10.03.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda®
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra

	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(1.7 – S.7, Abs. 4)</p> <p>(- 1.6 -, S.6 Abs. 4)</p>	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Der G-BA hat in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H (Fragestellung 1) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Für Patientinnen mit pMMR (Fragestellung 2) hat der G-BA Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Kontrollarm der Studie KEYNOTE 868 wurde keines der beiden Therapieregime untersucht. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie somit für keine der 2 Fragestellungen umgesetzt ist, ist die Studie KEYNOTE 868 für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in beiden Fragestellungen nicht geeignet.“</i></p> <p><i>Die vom pU eingeschlossene Studie KEYNOTE 868 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in beiden Fragestellungen nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.“ (1)</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Astra

	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position AstraZeneca</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca weicht der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren von seinem Vorgehen in vorherigen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet (AWG) ab. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p>Bei der Bestimmung der zVT sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung vier Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das AWG haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im AWG gehören.(2) <p>zu 1. Im AWG sind neben Pembrolizumab (zugelassen seit 21.10.2024)(3) und den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat sowie Megestrolacetat(4) inzwischen auch Durvalumab (zugelassen seit 26.07.2024 ausschließlich für Patientinnen mit dMMR-Status), Durvalumab</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 6 ff.:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>[...]</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie liegen Empfehlungen für Behandlungsoptionen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß dieser Empfehlungen kann in der vorliegenden Behandlungssituation eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.</p> <p>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom vor.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.</p> <p>Mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie für Patientinnen mit dMMR sowie in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach</p>

Stellungnehmer: Astra

	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in Kombination mit Olaparib (zugelassen sei 26.07.2024, ausschließlich für Patientinnen mit pMMR-Status)(5, 6) und Dostarlimab (für dMMR zugelassen seit 07.12.2023 bzw. MMR unspezifisch zugelassen seit 15.01.2025) (7) zugelassen.</p> <p>zu 2. Im vorliegenden AWG kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.(8)</p> <p>zu 3. Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zVT für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im AWG lag ein Beschluss des G-BA lediglich zu Dostarlimab (ausschließlich dMMR)(9) vor. Durvalumab befand sich noch in der laufenden Nutzenbewertung, Beschlüsse des G-BA liegen seit dem 20. Februar 2025 vor (10, 11). Die Nutzenbewertung zu Dostarlimab (ausschließlich pMMR) hat zum 15.02.2025 begonnen(12).</p> <p>zu 4. In der aktuell gültigen S3-Leitlinie mit Stand Juni 2024 liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom MMR-Status der Patientinnen gelten. Es kann im AWG gemäß den Empfehlungen eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden, wobei die verfügbaren Substanzen als gleichwertig gelten. Aufgrund einer besseren Verträglichkeit soll jedoch Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eingesetzt werden. Die neu zugelassenen Immuntherapeutischen Möglichkeiten finden in der S3-Leitlinie noch keine Berücksichtigung(13), stellen jedoch aus Sicht von klinischen Experten den neuen Therapiestandard im AWG dar(14), was auch die internationale Leitlinie der ESGO bestätigt, indem sie deren Einsatz als gleichwertige Therapieoptionen entsprechend der Zulassungen in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel anstelle des Einsatzes von Carboplatin und Paclitaxel alleine empfiehlt(15).</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Durvalumab+ Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab+Olaparib (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1096</p>	<p>Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber neue zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Zulassung von Dostarlimab dMMR am 7. Dezember 2023, Dostarlimab pMMR am 15. Januar 2025, Durvalumab am 26. Juli 2024 und Olaparib am 12. August 2024).</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.</p> <p>Aufgrund der zum Teil sequentiellen Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patientinnen mit dMMR und pMMR liegen für die einzelnen Immuncheckpoint-Inhibitoren distinkte Nutzenbewertungen in Abhängigkeit des MMR-Status vor. Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR liegen Nutzenbewertungen zu Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor. In der Nutzenbewertung zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Juni 2024).</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination</p>

Stellungnehmer: Astra

	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. 2024-09-01-D-1095) benannte der G-BA für Patientinnen mit pMMR Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten als zVT und begründete dies damit, dass es sich bei den Wirkstoffen Pembrolizumab und Dostarlimab (jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) um neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet handle. Die Wirkstoffe seien erst vor kurzem für dieses Anwendungsgebiet zugelassen (Zulassung Pembrolizumab am 21.10.2024; Zulassung Dostarlimab am 15.01.2025) worden. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse würden Pembrolizumab und Dostarlimab für den vorliegenden Beschluss daher nicht als eine zVT bestimmt. Da die Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGBV für die zugelassenen Wirkstoffe Pembrolizumab und Dostarlimab in den zu bewertenden Anwendungsgebieten noch ausstünden, fehle es derzeit an einer tragfähigen Entscheidungsgrundlage, um eine strukturierte, evidenzbasierte Bewertung der neu zugelassenen Wirkstoffe auch im Verhältnis zu den im Anwendungsgebiet den Therapiestandard bildenden Wirkstoffen vornehmen zu können(8).</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel hat der G-BA nun jedoch für Patientinnen mit dMMR oder MSI-H (Fragestellung 1) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientinnen mit pMMR (Fragestellung 2) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, als zVT Vergleichstherapie bestimmt(1).</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca weicht der G-BA damit in Bezug auf Fragestellung 2 von seinem bisherigen Vorgehen ab, da Durvalumab erst kürzlich für das AWG zugelassen worden ist (26.07.2024)(5) und insbesondere, da zum</p>	<p>mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Februar 2025).</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – für Patientinnen mit dMMR allein die Kombinationstherapie mit Dostarlimab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Gemäß der Fachinformation zu Dostarlimab (4.2 Dosierung und Art der Anwendung) wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren. Daher wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Patientinnen mit pMMR</u></p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.</p> <p>In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung wurde</p>

Stellungnehmer: Astra

	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeitpunkt der Bestimmung von Durvalumab in Kombination mit Olaparib als zVT noch keine Nutzenbewertung nach § 35a SGBV vorlag(10).</p> <p>Es bleibt unklar – auch im Vergleich zu anderen, genannten Verfahren der Nutzenbewertung – unter welchen Voraussetzungen der G-BA von einem veränderten Stand der anerkannten medizinischen Erkenntnisse ausgeht und welche Kriterien für die Veränderung der zVT seitens des G-BA maßgeblich sind.</p> <p>Darüber hinaus ist, sofern man von einem veränderten Stand der anerkannten medizinischen Erkenntnisse ausgeht, nicht klar, auf welcher Grundlage Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie nicht neben Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zVT für Patientinnen mit dMMR oder MSI-H (Fragestellung 1) benannt wurde.</p> <p>Mit Aktualisierung der Recherchen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Stand November 2024 sollten desweiteren, da inzwischen neben Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib auch Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie für Patientinnen mit pMMR (Fragestellung 2) im AWG zugelassen ist, aus Sicht von AstraZeneca im Sinne der Konsistenz beide Wirkstoffe als zVT benannt werden.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	<p>festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20. Februar 2025).</p> <p>Am 15. Januar 2025 erhielt der Wirkstoff Dostarlimab eine Zulassungserweiterung für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR. Hierbei handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen mit pMMR im vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Dostarlimab für Patientinnen mit pMMR für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: Astra

	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none">• der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,• des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Behandlung mit Pembrolizumab:</p> <p>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie ODER Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie</p> <p>b) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none">• der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,• des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Behandlung mit Pembrolizumab:</p>	

Stellungnehmer: Astra

	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG-Berichte - Nr 1934 Pembrolizumab (Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 202 in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab
(Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib). 20. Februar 2025.
5. AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Schweden. Fachinformation. IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Februar 2025.
6. AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Schweden. Fachinformation. Lynparza® 100 mg Filmtabletten Lynparza® 150 mg Filmtabletten. Stand August 2024.
7. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Januar 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib). 20. Februar 2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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), Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). . 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen

Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib). 20. Februar 2025.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie). 20. Februar 2025.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1175/>. 2025.

13. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, AWMF Registernummer: 032-034OL. Juni 2024.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stenographisches Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier Wirkstoff Dostarlimab (D-996). 6. Mai 2024.

15. Colombo et al. ESGO-ESTRO-ESP Updated Endometrial Cancer Guidelines 2025. 2025.

5.8 Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO

Datum	10. März 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab Endometriumkarzinom
Stellungnahme von	DGGG, DGHO, NOGGO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Endometriumkarzinom. Pembrolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor und zugelassen zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Pembrolizumab-Erhaltungstherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulation</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dMMR/MSI-H</td> <td>Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel</td> <td rowspan="2">nicht quantifizierbar, mindestens gering</td> <td rowspan="2">Anhaltspunkt -</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>pMMR</td> <td>Durvalumab / Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab / Olaparib</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				G-BA		pU		IQWiG		Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	dMMR/MSI-H	Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt -	nicht belegt	-	pMMR	Durvalumab / Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab / Olaparib	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		pU		IQWiG																							
Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																						
dMMR/MSI-H	Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt -	nicht belegt	-																						
pMMR	Durvalumab / Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab / Olaparib			nicht belegt	-																						

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) nimmt aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften auf. Die aktuelle Zulassungssituation bei den Checkpoint-Inhibitoren entspricht nicht mehr der Situation bei Durchführung der Studie.• Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 868 / NRG-GY018, eine initial vom Cancer Therapy Evaluation Program des US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) gesponserte, akademische und erst nachträglich für die Zulassung verwendete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.• Die Kombination Carboplatin / Paclitaxel / Pembrolizumab führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel in der Gesamtstudienpopulation zur signifikanten Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit.• Bei Auswertung entsprechend der initialen Stratifikation war der Unterschied im progressionsfreien Überleben sowohl bei den pMMR- als auch den dMMR-Patientinnen signifikant, nicht beim Gesamtüberleben. Die Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab waren deutlicher bei dMMR.• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Hinzunahme von Pembrolizumab signifikant gesteigert. Die Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Profil von Pembrolizumab.• Im Dossier des pU fehlen die Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.• Im Bericht des IQWiG fehlt eine differenzierte Auswertung dieser für die Versorgung wichtigen Studie. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab auf der Basis der Zulassungsstudie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Kombination Pembrolizumab / Carboplatin / Paclitaxel erweitert den Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinoms.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daten zum direkten Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) liegen nicht vor.	
2. Einleitung Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Malignome des Gebärmutterkörpers (Korpus- oder Endometriumkarzinom) neu diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Der Standard beim primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinom oder im Rezidiv hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise durch den Nachweis der Wirksamkeit neuer Arzneimittel deutlich verändert und erweitert. Grundsätzlich ist die Operation eine Option. Die S3 Leitlinie empfiehlt diese Option mit einer ‚kann‘-Empfehlung, wenn die komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar erscheint und es keine Hinweise auf Fernmetastasen gibt [2]. Bisheriger Standard der systemischen Therapie für alle Chemotherapie-geeigneten Patientinnen war die alleinige Gabe von Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 m ²) (TC) 6x alle 3 Wochen [3]. Die Wirksamkeit wird durch die Kombination mit unterschiedlichen Checkpoint-Inhibitoren signifikant gesteigert [4-6], bei pMMR-Patientinnen auch durch die Kombination eines CPI mit Olaparib [5]. Die Daten zur Wirksamkeit des CPI Pembrolizumab wurden von der NRG-Studiengruppe als Studie NRG-GY018 erarbeitet, 2023 publiziert und haben jetzt zur Zulassung als KEYNOTE 868 geführt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Daten zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel

Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Dossier	primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Pembrolizumab gefolgt von Erhaltung mit Pembrolizumab	819	62,2 vs 75,2 ⁶ p < 0,001	9,4 vs 16,8 0,62 ⁷ p < 0,001	32,2 vs n.e. ⁸ 0,74 p = 0,031
NRG GY08 [8]	pMMR			588		8,7 vs 13,1 0,57 p < 0,0001	27,4 vs 28,0. 0,79 (0.53–1.17) p = 0,1157
	dMMR			222		8,3 vs n.e. ⁸ 0,34 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,55 (0.25–1.19) p = 0,0671

¹ N – Anzahl Pat.; ² PFÜ – Progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. e. – nicht erreicht; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pembrolizumab wurde im Juni 2024 von der FDA und im Oktober 2024 in der EU in dieser Indikation zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der frühere Standard in der Therapie dieser Patientinnen war die Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel. Nach den Zulassungen von Dostarlimab, Durvalumab und Olaparib hat sich der Standard geändert.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 6 ff.:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>[...]</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie liegen Empfehlungen für Behandlungsoptionen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß dieser Empfehlungen kann in der vorliegenden Behandlungssituation eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.</p> <p>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.</p> <p>Mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie für Patientinnen mit dMMR sowie in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber neue zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Zulassung von Dostarlimab dMMR am 7. Dezember 2023, Dostarlimab pMMR am 15. Januar 2025,</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Durvalumab am 26. Juli 2024 und Olaparib am 12. August 2024).</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.</p> <p>Aufgrund der zum Teil sequentiellen Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patientinnen mit dMMR und pMMR liegen für die einzelnen Immuncheckpoint-Inhibitoren distinkte Nutzenbewertungen in Abhängigkeit des MMR-Status vor. Patientinnen mit dMMR Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR liegen Nutzenbewertungen zu Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor. In der Nutzenbewertung zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Juni 2024).</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Februar 2025).</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – für Patientinnen mit dMMR allein die Kombinationstherapie mit Dostarlimab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gemäß der Fachinformation zu Dostarlimab (4.2 Dosierung und Art der Anwendung) wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren. Daher wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Patientinnen mit pMMR</u></p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20. Februar 2025).</p> <p>Am 15. Januar 2025 erhielt der Wirkstoff Dostarlimab eine Zulassungserweiterung für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR. Hierbei handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen mit pMMR im vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Dostarlimab für Patientinnen mit pMMR für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel,</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Studie NRG-GY018, jetzt im Zulassungs- und Bewertungsverfahren als KEYNOTE 868 geführt. Diese Studie randomisierte Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom in 2 Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dMMR (mit Mismatch-Reparatur-Defekt) - pMMR (ohne Mismatch-Reparatur-Defekt). <p>Eine Entblindung der Studienärzte fand zum 3. Februar 2023 statt.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8]. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen ist in den verschiedenen Berichten etwas unterschiedlich, liegt zwischen 810 und 819.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8 f.:</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>Begründung:</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 868 vorgelegt.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 868 ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine akademische Studie, die im Rahmen des CTEP vom US-amerikanischen NCI gesponsert und von der Studiengruppe NRG Oncology durchgeführt wurde. Diese Studie wurde primär aus akademischem Interesse entworfen und durchgeführt, dabei war eine mögliche Einreichung bei Zulassungsbehörden und eine Bewertung im Rahmen eines Health Technology Assessments (HTA) für die Studiengruppe zum Zeitpunkt des Studienbeginns nachrangig. Aufgrund der positiven Ergebnisse der Studie KEYNOTE 868 wurde diese in einer Zusammenarbeit von NRG Oncology und MSD zur Zulassung gebracht.</p>	<p>in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird. Untersucht werden erwachsene Patientinnen, unabhängig vom MMR-Status, mit fortgeschrittenem (Stadium III, IVA oder IVB) oder rezidiviertem Endometriumkarzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung bzw. für das Rezidiv erhalten haben. Patientinnen, die eine vorherige adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, waren geeignet, wenn das chemotherapiefreie Intervall vor Randomisierung mindestens 12 Monate betrug.</p> <p>Insgesamt wurden 819 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach den Merkmalen „Vorliegen von dMMR (ja vs. nein)“, „ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)“ und „vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)“, randomisiert zugeteilt. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass bei 223 (27 %) Patientinnen eine dMMR und bei 586 (72 %)</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen eine pMMR vorlag. Bei 10 (1 %) Patientinnen war der MMR-Status fehlend oder nicht bestimmbar.</p> <p>Die noch laufende Studie wurde im August 2019 begonnen und wird an 397 Studienzentren in Nordamerika und Asien durchgeführt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom. Sie war einer der sekundären Endpunkte von KEYNOTE 868. Die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie und die Erhaltungstherapie führten zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74; Median nicht quantifizierbar). Der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Pembrolizumab-Arm zum Datenschnitt noch nicht erreicht.</p> <p>In den publizierten Ergebnissen wird der Unterschied in der Prognose von Patientinnen mit dMMR- bzw. pMMR-Status deutlich. Die Hinzunahme von Pembrolizumab hat einen positiven Effekt in beiden Subgruppen.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Folgetherapien sind im Dossier detailliert aufgeführt. Sie zeigt sich ein deutliches Ungleichgewicht zwischen den Therapiearmen. Die Anzahl der Patientinnen mit späterem Einsatz von CPI liegt im Placebo-Arm mit 42,3 vs 14,7% im Verum-Arm etwa dreimal höher. Auch die Rate von Patientinnen mit späterer, angiogenetischer Therapie liegt mit 29,93 vs 14,71% deutlich höher. Dadurch kann der Einfluss von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden.</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen betrachtet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Zu den Patientengruppen a) und b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientengruppe a) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientengruppe b) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden PhaseIII-Studie KEYNOTE 868 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab gegenüber Placebo in</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich in keiner der zwei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt von KEYNOTE 868. Auch hier führte die Hinzunahme von Pembrolizumab zur signifikanten Verbesserung (HR 0,62; Median 7,4 Monate). Der Effekt von Pembrolizumab ist nachhaltig.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen betrachtet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Zu den Patientengruppen a) und b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientengruppe a) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientengruppe b) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 868 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich in keiner der zwei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate im Pembrolizumab-Arm lag signifikant höher als im Placebo-Arm.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen betrachtet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Zu den Patientengruppen a) und b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientengruppe a) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientengruppe b) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden PhaseIII-Studie KEYNOTE 868 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich in keiner der zwei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der Fragebögen PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, FACT-G und FACT/GOG Ntx-4 erhoben. Hierbei zeigten sich bei Patientinnen mit dMMR-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Pembrolizumab- und dem Kontrollarm.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen betrachtet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Zu den Patientengruppen a) und b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientengruppe a) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientengruppe b) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden PhaseIII-Studie KEYNOTE 868 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab gegenüber Placebo in</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich in keiner der zwei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse beziehen wir uns auf die publizierten Daten. In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad ≥ 3 im Kontrollarm bei 45,8%, im Pembrolizumab - Arm bei 57,4%. Publierte Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																									
	<p>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [7]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Adverse Event</th> <th colspan="4">dMMR Cohort (N = 215)</th> <th colspan="4">pMMR Cohort (N = 550)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Pembrolizumab (N = 109)</th> <th colspan="2">Placebo (N = 106)</th> <th colspan="2">Pembrolizumab (N = 276)</th> <th colspan="2">Placebo (N = 274)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3[†]</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3[†]</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3[†]</th> <th>Any Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9"><i>number of patients (percentage)</i></td> </tr> <tr> <td>Any event</td> <td>107 (98.2)</td> <td>69 (63.3)</td> <td>105 (99.1)</td> <td>50 (47.2)</td> <td>258 (93.5)</td> <td>152 (55.1)</td> <td>256 (93.4)</td> </tr> <tr> <td>Event leading to death</td> <td>1 (0.9)</td> <td>1 (0.9)</td> <td>2 (1.9)</td> <td>2 (1.9)</td> <td>6 (2.2)</td> <td>6 (2.2)</td> <td>2 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>Adverse event</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Adverse Event	dMMR Cohort (N = 215)				pMMR Cohort (N = 550)				Pembrolizumab (N = 109)		Placebo (N = 106)		Pembrolizumab (N = 276)		Placebo (N = 274)		Any Grade	Grade ≥3 [†]	Any Grade	Grade ≥3 [†]	Any Grade	Grade ≥3 [†]	Any Grade	<i>number of patients (percentage)</i>									Any event	107 (98.2)	69 (63.3)	105 (99.1)	50 (47.2)	258 (93.5)	152 (55.1)	256 (93.4)	Event leading to death	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	6 (2.2)	6 (2.2)	2 (0.7)	Adverse event								<p>„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen betrachtet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p>
Adverse Event	dMMR Cohort (N = 215)				pMMR Cohort (N = 550)																																																						
	Pembrolizumab (N = 109)		Placebo (N = 106)		Pembrolizumab (N = 276)		Placebo (N = 274)																																																				
	Any Grade	Grade ≥3 [†]	Any Grade	Grade ≥3 [†]	Any Grade	Grade ≥3 [†]	Any Grade																																																				
<i>number of patients (percentage)</i>																																																											
Any event	107 (98.2)	69 (63.3)	105 (99.1)	50 (47.2)	258 (93.5)	152 (55.1)	256 (93.4)																																																				
Event leading to death	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	6 (2.2)	6 (2.2)	2 (0.7)																																																				
Adverse event																																																											

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fatigue	78 (71.6)	1 (0.9)	59 (55.7)	3 (2.8)	175 (63.4)	5 (1.8)	165 (60.2)	<p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Zu den Patientengruppen a) und b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientengruppe a) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientengruppe b) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und</p>
Peripheral sensory neuropathy	71 (65.1)	4 (3.7)	66 (62.3)	0	153 (55.4)	3 (1.1)	157 (57.3)	7 (2.6) b)	
Anemia	63 (57.8)	21 (19.3)	58 (54.7)	11 (10.4)	152 (55.1)	38 (13.8)	144 (52.6)	25 (9.1)	
Nausea	55 (50.5)	3 (2.8)	44 (41.5)	1 (0.9)	121 (43.8)	3 (1.1)	114 (41.6)	3 (1.1)	
Constipation	47 (43.1)	1 (0.9)	40 (37.7)	0	120 (43.5)	1 (0.4)	106 (38.7)	1 (0.4)	
Diarrhea	46 (42.2)	5 (4.6)	36 (34.0)	1 (0.9)	99 (35.9)	4 (1.4)	88 (32.1)	3 (1.1)	
Thrombocytopenia	38 (34.9)	5 (4.6)	31 (29.2)	2 (1.9)	83 (30.1)	12 (4.3)	59 (21.5)	7 (2.6)	
Arthralgia	32 (29.4)	0	31 (29.2)	1 (0.9)	62 (22.5)	3 (1.1)	75 (27.4)	2 (0.7)	
Dyspnea	30 (27.5)	3 (2.8)	21 (19.8)	1 (0.9)	58 (21.0)	5 (1.8)	52 (19.0)	0	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Myalgia	29 (26.6)	0	19 (17.9)	1 (0.9)	45 (16.3)	2 (0.7)	46 (16.8)	<p>Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden Phase III-Studie KEYNOTE 868 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich in keiner der zwei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
Neutropenia	28 (25.7)	13 (11.9)	34 (32.1)	18 (17.0)	87 (31.5)	51 (18.5)	73 (26.6)		
Vomiting	22 (20.2)	2 (1.8)	9 (8.5)	2 (1.9)	53 (19.2)	2 (0.7)	38 (13.9)		
Weight loss	16 (14.7)	1 (0.9)	6 (5.7)	1 (0.9)	19 (6.9)	1 (0.4)	21 (7.7)		
Rash	7 (6.4)	1 (0.9)	13 (12.3)	1 (0.9)	57 (20.7)	6 (2.2)	27 (9.9)		
	<p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad ≥ 3 im Kontrollarm mit bei 49,2%, im Pembrolizumab - Arm mit 65,7% angegeben. In der gesamten Zulassungsstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Pembrolizumab-Arm bei 18,2%, im Placebo-Arm bei 7,2%.</p>								

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist kurz. Er fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Eine differenzierte Auswertung der Studiendaten fehlt.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen betrachtet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Zu den Patientengruppen a) und b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientengruppe a) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientengruppe b) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden PhaseIII-Studie KEYNOTE 868 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich in keiner der zwei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Pembrolizumab wird in der Erhaltungstherapie nicht regelhaft in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 20:</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-ReparaturDefizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung</u></p> <p><u>– der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben</u></p> <p><u>- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2025</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-ReparaturProfizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <p><u>- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u> <u>- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2025</p>
	<p>6. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9].</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab 4	
	<p>7. Diskussion</p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit beim Endometriumkarzinom. Initial wurde diese Beobachtung auf Karzinome mit DNS-Reparaturdefekten, z. B. definiert durch Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), beschränkt. Später wurde deutlich, dass auch Pat. mit intakter DNS-Reparatur (pMMR) von Immuncheckpoint-Inhibitoren profitieren. Verstärkt werden kann dieser Effekt durch den PARP-Inhibitor Olaparib.</p> <p>Die hier vorliegende Studie zur Wirksamkeit von Pembrolizumab ist eine Besonderheit, da sie initial als akademische Studie von NRG Oncology konzipiert war. Das Akronym NRG setzt sich aus den drei verantwortlichen Netzwerken National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), und Gynecologic Oncology Group (GOG) zusammen. Später wurde die Studie von MSD für die Zulassung als KEYNOTE 868 übernommen.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Keytruda ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen betrachtet:</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Übernahme hatte zu einigen Änderungen geführt. U. a. waren die unerwünschten Ereignisse initial von CTEP/NRG erfasst worden, wurden dann von MSD nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien dokumentiert.</p> <p>Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Patientinnenpopulation: Mismatch-Reparatur-Defizienz (MMR)</u></p> <p>Der MMR-Status ist prognostisch beim Endometriumkarzinom relevant. In der DUO-E-Studie war er auch prädiktiv für das Ansprechen auf Olaparib. Auch in KEYNOTE 868 / NRG-GY018 wurden die Patientinnen nach dem MMR-Status stratifiziert. Aktuell publizierte Daten zur progressionsfreien und zur Gesamtüberlebenszeit sind in den beiden Abbildungen dargestellt.</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben []</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>dMMR</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events, n/N</th> <th>Median PFS (95% CI), months</th> <th>HR (95% CI)^a, P value^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab + CT</td> <td>95/294</td> <td>13.1 (10.6–19.5)</td> <td>0.57 (0.44–0.74)</td> </tr> <tr> <td>Placebo + CT</td> <td>138/294</td> <td>8.7 (8.4–11.0)</td> <td>P < 0.0001</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="text-align: center;"> <p>pMMR</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events, n/N</th> <th>Median PFS (95% CI), months</th> <th>HR (95% CI)^a, P value^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab + CT</td> <td>29/110</td> <td>NR (30.7–NR)</td> <td>0.34 (0.22–0.53)</td> </tr> <tr> <td>Placebo + CT</td> <td>60/112</td> <td>8.3 (6.5–12.3)</td> <td>P < 0.0001</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> <p>Fig. 2 Kaplan–Meier-estimated PFS per RECIST v.1.1 as assessed by the investigators at IA. a, b, Kaplan–Meier-estimated PFS per RECIST v.1.1 at IA in the pMMR (a) and dMMR (b) populations. Tick marks indicate censored data. Data cutoff dates: 6 December 2022 (pMMR); 16 December 2022 (dMMR).^aBased on</p>		Events, n/N	Median PFS (95% CI), months	HR (95% CI) ^a , P value ^b	Pembrolizumab + CT	95/294	13.1 (10.6–19.5)	0.57 (0.44–0.74)	Placebo + CT	138/294	8.7 (8.4–11.0)	P < 0.0001		Events, n/N	Median PFS (95% CI), months	HR (95% CI) ^a , P value ^b	Pembrolizumab + CT	29/110	NR (30.7–NR)	0.34 (0.22–0.53)	Placebo + CT	60/112	8.3 (6.5–12.3)	P < 0.0001	<p><u>noch keine Chemotherapie erhalten haben.</u></p> <p><u>Zu den Patientengruppen a) und b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientengruppe a) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie und für Patientengruppe b) Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden Phase III-Studie KEYNOTE 868 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich in keiner der zwei Patientengruppen der</p>
	Events, n/N	Median PFS (95% CI), months	HR (95% CI) ^a , P value ^b																							
Pembrolizumab + CT	95/294	13.1 (10.6–19.5)	0.57 (0.44–0.74)																							
Placebo + CT	138/294	8.7 (8.4–11.0)	P < 0.0001																							
	Events, n/N	Median PFS (95% CI), months	HR (95% CI) ^a , P value ^b																							
Pembrolizumab + CT	29/110	NR (30.7–NR)	0.34 (0.22–0.53)																							
Placebo + CT	60/112	8.3 (6.5–12.3)	P < 0.0001																							

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<p>Abbildung 2: Gesamtüberleben []</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>pMMR</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events, n/N</th> <th>Follow-up Duration^a, median (range), months</th> <th>Median OS (95% CI), months</th> <th>HR (95% CI)^b, P value^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab + CT</td> <td>45/294</td> <td>8.8 (0.1–37.0)</td> <td>27.96 (21.42–NR)</td> <td>0.79 (0.53–1.17)</td> </tr> <tr> <td>Placebo + CT</td> <td>54/294</td> <td>8.4 (0.1–37.2)</td> <td>27.37 (19.52–NR)</td> <td>P = 0.1157</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Number at risk</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> <th>42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab + CT</td> <td>294</td> <td>179</td> <td>97</td> <td>51</td> <td>16</td> <td>10</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Placebo + CT</td> <td>294</td> <td>174</td> <td>94</td> <td>46</td> <td>11</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="text-align: center;"> <p>dMMR</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events, n/N</th> <th>Follow-up Duration^a, median (range), months</th> <th>Median OS (95% CI), months</th> <th>HR (95% CI)^b, P value^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab + CT</td> <td>10/110</td> <td>13.3 (0.6–39.4)</td> <td>NR (NR–NR)</td> <td>0.55 (0.25–1.19)</td> </tr> <tr> <td>Placebo + CT</td> <td>17/112</td> <td>13.7 (1.0–38.0)</td> <td>NR (NR–NR)</td> <td>P = 0.0617</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Number at risk</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> <th>42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab + CT</td> <td>110</td> <td>88</td> <td>55</td> <td>29</td> <td>12</td> <td>11</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Placebo + CT</td> <td>112</td> <td>87</td> <td>52</td> <td>18</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> <p>Fig. 3 Kaplan-Meier-estimated OS at IA. a,b, Kaplan-Meier-estimated OS in the pMMR (a) and dMMR (b) populations at interim analysis. OS data were immature (27.2% information fraction for pMMR population (99 of the 364 events needed for final analysis had occurred) and 18.0% information fraction for dMMR population (27 of the 150 events needed for final analysis had occurred)). Tick marks indicate censored data. Data cutoff dates: 6 December 2022 (pMMR); 16 December 2022 (dMMR). ^aFollow-up duration is the time from randomization to the date of death or the database cutoff date if the participant is still alive. ^bBased on a Cox regression model with the Efron method of tie handling with treatment as a covariate stratified by prior chemotherapy. ^cOne-sided P value based on log-rank test stratified by prior chemotherapy.</p>		Events, n/N	Follow-up Duration ^a , median (range), months	Median OS (95% CI), months	HR (95% CI) ^b , P value ^c	Pembrolizumab + CT	45/294	8.8 (0.1–37.0)	27.96 (21.42–NR)	0.79 (0.53–1.17)	Placebo + CT	54/294	8.4 (0.1–37.2)	27.37 (19.52–NR)	P = 0.1157	Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	Pembrolizumab + CT	294	179	97	51	16	10	1	0	Placebo + CT	294	174	94	46	11	7	0	0		Events, n/N	Follow-up Duration ^a , median (range), months	Median OS (95% CI), months	HR (95% CI) ^b , P value ^c	Pembrolizumab + CT	10/110	13.3 (0.6–39.4)	NR (NR–NR)	0.55 (0.25–1.19)	Placebo + CT	17/112	13.7 (1.0–38.0)	NR (NR–NR)	P = 0.0617	Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	Pembrolizumab + CT	110	88	55	29	12	11	2	0	Placebo + CT	112	87	52	18	8	7	1	0	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 6 ff.:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>[...]</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie liegen Empfehlungen für Behandlungsoptionen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß dieser Empfehlungen kann in der vorliegenden Behandlungssituation eine</p>
	Events, n/N	Follow-up Duration ^a , median (range), months	Median OS (95% CI), months	HR (95% CI) ^b , P value ^c																																																																																		
Pembrolizumab + CT	45/294	8.8 (0.1–37.0)	27.96 (21.42–NR)	0.79 (0.53–1.17)																																																																																		
Placebo + CT	54/294	8.4 (0.1–37.2)	27.37 (19.52–NR)	P = 0.1157																																																																																		
Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42																																																																														
Pembrolizumab + CT	294	179	97	51	16	10	1	0																																																																														
Placebo + CT	294	174	94	46	11	7	0	0																																																																														
	Events, n/N	Follow-up Duration ^a , median (range), months	Median OS (95% CI), months	HR (95% CI) ^b , P value ^c																																																																																		
Pembrolizumab + CT	10/110	13.3 (0.6–39.4)	NR (NR–NR)	0.55 (0.25–1.19)																																																																																		
Placebo + CT	17/112	13.7 (1.0–38.0)	NR (NR–NR)	P = 0.0617																																																																																		
Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42																																																																														
Pembrolizumab + CT	110	88	55	29	12	11	2	0																																																																														
Placebo + CT	112	87	52	18	8	7	1	0																																																																														

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Auswertung von KEYNOTE 868 / NRG-GY018 zeigt einen signifikanten Unterschied beim progressionsfreien Überleben zugunsten des Pembrolizumab - Arms sowohl in der pMMR-Population als auch in der dMMR-Population. In der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied nur in der Gesamtpopulation, aber nicht in den jeweiligen Teilpopulationen signifikant. Der Unterschied ist deutlicher in der dMMR-Population.</p> <p>Allerdings ist diese Auswertung noch unreif. In beiden Populationen lag der Anteil von Patientinnen mit einer CPI-Folgetherapie im jeweiligen Placebo-Arm um ein Mehrfaches höher als im Verum-Arm. Dadurch wird der Einfluss von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie möglicherweise unterschätzt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen von Pembrolizumab sind substanzklassenspezifisch. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurde durch Pembrolizumab signifikant gesteigert. Durch den Wechsel in der Klassifikation der Nebenwirkungen im Studienverlauf entsteht formal ein hohes Verzerrungspotenzial. Klinisch sind keine neuen Sicherheitssignale erkennbar.</p>	<p>systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.</p> <p>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom vor.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.</p> <p>Mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie für Patientinnen mit dMMR sowie in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit Pembrolizumab wurde der dritte CPI in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms zugelassen. Durch die Konzeption im akademischen Setting hat die Studie eine besondere Bedeutung für die Versorgung.</p>	<p>(als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber neue zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Zulassung von Dostarlimab dMMR am 7. Dezember 2023, Dostarlimab pMMR am 15. Januar 2025, Durvalumab am 26. Juli 2024 und Olaparib am 12. August 2024).</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.</p> <p>Aufgrund der zum Teil sequentiellen Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patientinnen mit dMMR und pMMR liegen für die einzelnen Immuncheckpoint-Inhibitoren distinkte Nutzenbewertungen in Abhängigkeit des MMR-Status vor. Patientinnen mit dMMR Für Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR liegen Nutzenbewertungen zu Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor. In der Nutzenbewertung zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Juni 2024).</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie nicht belegt ist (Beschluss vom 20. Februar 2025).</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab und Durvalumab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – für Patientinnen mit dMMR allein die Kombinationstherapie mit Dostarlimab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Gemäß der Fachinformation zu Dostarlimab (4.2 Dosierung und Art der Anwendung) wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren. Daher wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Patientinnen mit pMMR</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.</p> <p>In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20. Februar 2025).</p> <p>Am 15. Januar 2025 erhielt der Wirkstoff Dostarlimab eine Zulassungserweiterung für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR. Hierbei handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen mit pMMR im</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Dostarlimab für Patientinnen mit pMMR für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, 2024. [032-034OLI S3 Endometriumkarzinom 2024-07.pdf](#)
3. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol 38: 3841-3850, 2020. DOI:10.1200/JCO.20.01076
4. Mirza MA, Chase DM, Slomovitz BM et al.: Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2145-2158, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2216334](#)
5. Westin SN, Moore K, Chon HS et al.: Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Pembrolizumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol 42:283-299, 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02132](#)
6. Colombo N, Biagioli E, Harano K et al.: Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 25:1135-1146, 2024. DOI: [10.1016/S1470-2045\(24\)00334-6](#)
7. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2159-2170, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302312](#)
8. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. Nat Med Mar 5, 2025. DOI: [10.1038/s41591-025-03566-1](#)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Pembrolizumab (D-1129)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. März 2025

von 11:01 Uhr bis 11:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Ziegler

Frau Dr. Pfitzer

Herr Dr. Lenk

Frau Frénoy

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)**:

Herr PD Dr. Stübs

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Deichmann

Frau Hofstetter

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

Frau Winkler

Herr Tuffy

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Steinert

Frau Dahlems

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

Herr Dr. Welz

Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Hülsmann

Frau Bölz

Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:01 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und ich begrüße Sie dazu herzlich. Mein Name ist Jörg Niemann, ich bin stellvertretendes, unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken in der Anhörung.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab. Der Wirkstoff wird angewendet in einem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

Grundlage und Basis hierfür sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Februar 2025 sowie das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Es sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben: AstraZeneca GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Eisai GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und Menarini Stemline Deutschland GmbH. Es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für gynäkologische Onkologie sowie eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Herr Dr. Ziegler, Frau Dr. Pfitzer, Herr Dr. Lenk und Frau Frénoy, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr PD Dr. Stübs – er ist noch nicht anwesend –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Herr Dr. Grabowski, für Menarini Stemline Deutschland Frau Dr. Deichmann und Frau Hofstetter – sie sind noch nicht anwesend –, für GlaxoSmithKline Frau Winkler und Herr Tuffy, für Eisai Herr Dr. Steinert und Frau Dahlems –

(Herr Dr. Steinert, Eisai: Herr Steinert ist da, Frau Dahlems ist erkrankt.)

– danke –, für Daiichi Sankyo Deutschland Herr Dr. Welz und Herr Dr. Schneider, für AstraZeneca Frau Hülsmann und Frau Bölz sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit einzuführen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer machen? – Frau Frénoy, bitte.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, unsere Perspektive zu teilen. Wir werden uns zunächst als Team vorstellen, und Herr Dr. Ziegler darf anfangen.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Mein Name ist Lukas Ziegler, ich bin HTA-Manager.

Frau Dr. Pfitzer (MSD): Mein Name ist Lisa Pfitzer, ich bin Managerin im Bereich Market Access.

Herr Dr. Lenk (MSD): Ich bin Stefan Lenk und vertrete heute die medizinische Abteilung.

Frau Frénoy (MSD): Ich bin Edith Frénoy und koordiniere unser Team. – Zunächst möchte ich kurz den medizinischen Bedarf im Kontext des Endometriumkarzinoms einordnen, bevor ich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 868 in den Kontext setze. Dabei werde ich auch auf die Problematik der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingehen.

Zum Endometriumkarzinom, auch Gebärmutter Schleimhautkrebs genannt: Es ist die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane in Deutschland. Trotz der guten Prognose in den frühen Stadien sinkt die Fünfjahresüberlebensrate in den fortgeschrittenen Stadien drastisch. Die therapeutischen Möglichkeiten bleiben trotz der aktuellen Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren begrenzt. Somit besteht nach wie vor ein ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms.

Ich komme zu meinem zweiten Punkt, den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 868 bzw. NRG-GY018. Diese akademische Studie wurde von NRG Oncology durchgeführt und vom US-amerikanischen National Cancer Institute gesponsert. Die Studie KEYNOTE 868 zeigt unter der Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensdauer im Vergleich zur Vergleichstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel.

Ich möchte kurz zum Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie Stellung nehmen: Als pU begrüßen wir, dass seit Kurzem neue Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Patientinnen zur Verfügung stehen. Das möchte ich sehr betont unterstreichen. Für uns als pU ist dennoch zu bemerken: Schnelle Veränderungen in der Therapielandschaft lassen sich in klinischen Studien nicht abbilden. Für unser Dossier konnten wir dementsprechend keine Daten gegenüber der neu bestimmten zVT vorlegen.

Zusammenfassend möchte ich hervorheben, dass die Studie KEYNOTE 868 einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber dem Studienkomparator zeigt. Wegen der sehr kurzfristigen Änderung der zVT wurden diese Daten nicht berücksichtigt. Nichtsdestotrotz stellt Pembrolizumab eine wichtige Therapieoption in der Erstlinie des Endometriumkarzinoms dar. – Wir danken Ihnen für die Aufmerksamkeit und freuen uns nun auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Frénoy. – Damit eröffne ich die Fragerunde. Wer möchte eine Frage stellen? – Nicht alle auf einmal, einer würde zunächst reichen. Das scheint alles äußerst selbsterklärend gewesen zu sein. Frau Müller, Sie retten uns aus der Sprachlosigkeit. Bitte schön.

Frau Dr. Müller (KBV): Nicht Sprachlosigkeit, die Studie wurde wegen einer zVT-Änderung nicht angesehen. Insofern ist der inhaltliche Diskussionsbedarf hier nicht so groß. Aber vielleicht interessehalber: Wir haben jetzt drei Checkpoint-Inhibitoren, die relativ kurz nacheinander zugelassen und bewertet wurden, zuerst Dostarlimab Add on, gefolgt von einer Erhaltungstherapie, dann Durvalumab, Dostarlimab mit einer eingeschränkten Zulassung, Durvalumab mit einer breiteren Zulassung und jetzt als dritten, kurz danach, Pembrolizumab, ebenfalls mit einer breiteren Zulassung.

Pembrolizumab hat sehr viele Anwendungsgebiete, Dostarlimab mit Einschränkung, Durvalumab nur dieses Anwendungsgebiet. Meine Frage an die Kliniker ist aber nur eine Interessenfrage: Ich weiß, Sie haben darauf hingewiesen, wir haben keinen direkten Vergleich der Checkpoint-Inhibitoren untereinander, weil es schlechterdings in diesem Setting nicht möglich ist. Haben Sie klinische Erfahrungen? Wie ist Ihre Einschätzung? Gibt es Präferenzen für bestimmte Situationen? Wie schätzen Sie das ein? Wie ist Ihre Erfahrung mit den unterschiedlichen Checkpoint-Inhibitoren, falls Sie überhaupt welche haben?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Müller. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Liebe Frau Müller, Sie sind wirklich der Hit. Erstens habe ich Erfahrung mit allen. Auch ich kann keine Unterschiede im wirklich tragenden Bereich

feststellen. Ich darf nur eines sagen: Der Mensch an sich ist faul, und ich bin froh, wenn ich immer das Gleiche machen kann. Wenn ich eine Substanz mit 31 Zulassungen habe, dann muss ich weniger nachdenken. Deshalb ist Pembrolizumab nach meiner Erfahrung am meisten bei allen Tumorentitäten. Das muss man klar sagen. Das haben Sie aber selber schon gesagt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Professor Lüftner. – Gibt es noch Fragen in dieser – Frau Müller sprach es an – doch sehr speziellen Situation? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine Frage nicht, aber eine Antwort auf eine nicht gestellte Frage der unterschiedlichen Wirksamkeit. Wir müssen korrekterweise darauf hinweisen, dass es inzwischen vier Studien gibt, die randomisiert einen Vorteil in dieser Indikation zeigen. Außer dem, was wir hier mit Pembrolizumab, Dostarlimab und Durvalumab diskutiert haben, gibt es auch die AtTEnd-Studie mit Atezolizumab, die ebenfalls einen Vorteil und einen Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit zeigt.

Das ist unabhängig von dem, was Sie gefragt haben, Frau Müller. Für uns ausgesprochen positiv, sodass wir sicher sind, dass der Effekt stimmen muss. Wenn alle dasselbe finden, dann ist es einfacher. Wenn das nicht so wäre, dann wäre das für uns ein Problem. Das bleibt immer noch mit der nicht völlig geklärten Frage, wie man die Mismatch-Reparatur einordnen muss. Wir waren bisher der Überzeugung, dass die defiziente Mismatch-Reparatur ein relevanter Faktor ist. Dann kam in Kombination mit Olaparib heraus, dass vielleicht pMMR auch einen Unterschied zeigt. Das ist nicht beantwortet. Das zeigt aber, glaube ich, eher eine Heterogenität des Patientenkollektivs und – zurück zur vorherigen Anhörung – dass es wahrscheinlich außer denen, die wir hier diskutieren, noch ganz andere biologische Faktoren gibt, die die Response beeinflussen.

Die Frage, was der bessere Immuncheckpoint-Inhibitor ist, werden wir als Fachgesellschaft klugerweise nicht beantworten, weil es die Daten nicht gibt. Deshalb ist es nicht sehr aufregend, jetzt die Diskussion zu führen. Wir stehen trotzdem dazu, dass die zVT so festgelegt wurde, wie sie ist. Es ist für uns nicht interessant, in diesen Anhörungen Geschichte der Medizin zu machen. Es ist zwar schön zu wissen, was früher üblich war, und es ist für uns relevant, das indirekt anzuschauen, aber in den klinischen Bewertungen kommen wir jeweils ungefähr auf dieselben Ergebnisse, was die ESMO-Skala angeht. Es ist ein deutlicher Vorteil, hier eine Vier zugunsten des Präparates, aber das ist kein Ersatz für irgendwann direkt vergleichende Studien.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann, für diese Einschätzung. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall, und wir wollen es nicht künstlich hinauszögern. Auch wenn wir nicht so viel ausgetauscht haben, hat der pharmazeutische Unternehmer noch einmal die Gelegenheit für eine Schlusseinschätzung zu diesem Thema. Wer möchte? – Frau Frénoy, bitte.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Herr Niemann. – Sie haben es gesagt, es war eine kurze Diskussion oder ein kurzer Austausch, dennoch von unserer Seite zwei Punkte, Punkt Planbarkeit und Punkt Stellenwert von Pembrolizumab: Ich habe es im Eingangsstatement gesagt, von unserer Seite ist es immer schwierig, wenn sich die zVT ändert. Das hat mit Planbarkeit zu tun. Diese Situation tritt regelmäßig im Kontext des AMNOG auf und erschwert unsere Arbeit als pU. – Das nur, um es im Raum zu lassen.

Was wir heute ein wenig diskutieren konnten, war tatsächlich der Stellenwert von Pembrolizumab. Was ich von den Aussagen der Kliniker mitnehme, ist, dass sie diese verschiedenen Therapieoptionen befürworten, die jetzt für ihre Patientinnen zur Verfügung stehen, dass Pembrolizumab eine Therapieoption darstellt, die für manche Patientinnen als gute und Standardoption in der Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms zur Verfügung steht. Als pU freuen wir uns, den Patientinnen solche effizienten Therapieoptionen zur Verfügung stellen zu können und einen wertvollen Beitrag in der Therapielandschaft zu leisten.

Wir bedanken uns an dieser Stelle und wünschen Ihnen heute weiterhin gute Beratungen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Im Unterausschuss wird dieses Thema weiter erörtert und da werden die entsprechenden Beschlüsse gefasst. Wir bedanken uns bei allen Beteiligten für die Teilnahme an der Anhörung, insbesondere bei den Klinikern. Es bleibt mir nur, Ihnen zu Beginn dieser Woche, die politisch sehr spannend wird, aber das ist ein anderes Thema, einen guten weiteren Montag und Start in die Woche und einen erfolgreichen Verlauf zu wünschen. Alles Gute. Bis dahin. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:18 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: 2024-B-261-z Pembrolizumab

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

Pembrolizumab

[in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

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:
- Dostarlimab: Beschluss vom 20. Juni 2024

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Anwendungsgebiet laut positive Opinion: Keytruda, in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of primary advanced or recurrent endometrial carcinoma in adults who are candidates for systemic therapy.
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen.
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.
Endokrine Therapie	
Medroxypro- gesteronacetat L02AB02 generisch	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes Endometriumkarzinom
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	MEGESTAT ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.
Monoklone Antikörper	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dostarlimab L01FF07 Jemperli	JEMPERLI ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (<i>endometrial cancer, EC</i>) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	IMFINZI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit: <ul style="list-style-type: none">– IMFINZI als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)– IMFINZI in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).
Olaparib L01XK01 Lynparza	Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-261 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen	26

Abkürzungsverzeichnis

ASTECC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG
AK	Antikörper
CCB	Capecitabin
CI	Konfidenzintervall
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
dMMR	defiziente Mismatch-Reparatur
EBRT	External Beam Radiotherapy = perkutane Strahlentherapie
EC	Endometriumkarzinom
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicines Agency
GCSF	Granulocyte Colony- Stimulating Factor
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune checkpoint inhibitors
LoE	Level of Evidence
MA	Metaanalyse
MGA	Megestrolacetat
MMR	Mismatch-repair Gen
MPA	Medroxyprogesteron /Medroxyprogersteronacetet
MSI-H	hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PALM	Polyp (AUB-P), Adenomyosis (AUB-A), Leiomyom (AUB-L), Malignom und Hyperplasie (AUB-M)
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
pMMR	proficient Mismatch Repair
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriumkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 18.08.2023 durchgeführt, die folgenden am 28.02.2024 und 10.10.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1.153 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Kim JH et al., 2024 [1].

Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We aimed to conduct a meta-analysis to investigate the impact and prognostic features affecting efficacy in the novel landscape of immune checkpoint inhibitors (ICI)s combined with standard cytotoxic chemotherapy in advanced or relapsed EC.

Methodik

Population:

- advanced or recurrent EC

Intervention:

- ICIs that targeted either the PD-1 receptor (dostarlimab, pembrolizumab) or the PD-L1 receptor (atezolizumab, durvalumab).

Komparator:

- offen

Endpunkte:

- progression-free survival
- overall survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library databases published until 11 November 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (n=2.355)

Charakteristika der Population/Studien:

Author	Trial	Type of immune checkpoint inhibitors	Publication year	Median age (range, year)		Median follow up (month)	Study design	No. of patients		Treatment setting	Proportion of dMMR	Proportion of Caucasian in overall population	Primary Endpoint
Colombo et al*	AtTEnd	Atezolizumab	2023	67 (30-89)	65 (30-89)	28.3	RCT	360	189	Advanced or Recurrent	22.8%	78.7%	PFS
Eskander et al	GY018	Pembrolizumab	2023	N/A	N/A	12 in dMMR 7.9 in pMMR	RCT	405	408		27.6%	74.0%	
Mirza et al	RUBY	Dostarlimab	2023	64 (41-81)	65 (28-85)	25.4	RCT	245	249		23.9%	76.9%	
Westin et al	DUO-E	Durvalumab	2023	64 (22-84)	64 (31-85)	15.4 12.6	RCT	238	241		19.8%	58.2%	

* (asterisks) refer to a study that reported the abstract and was presented at the latest congress of ESMO, ESGO.

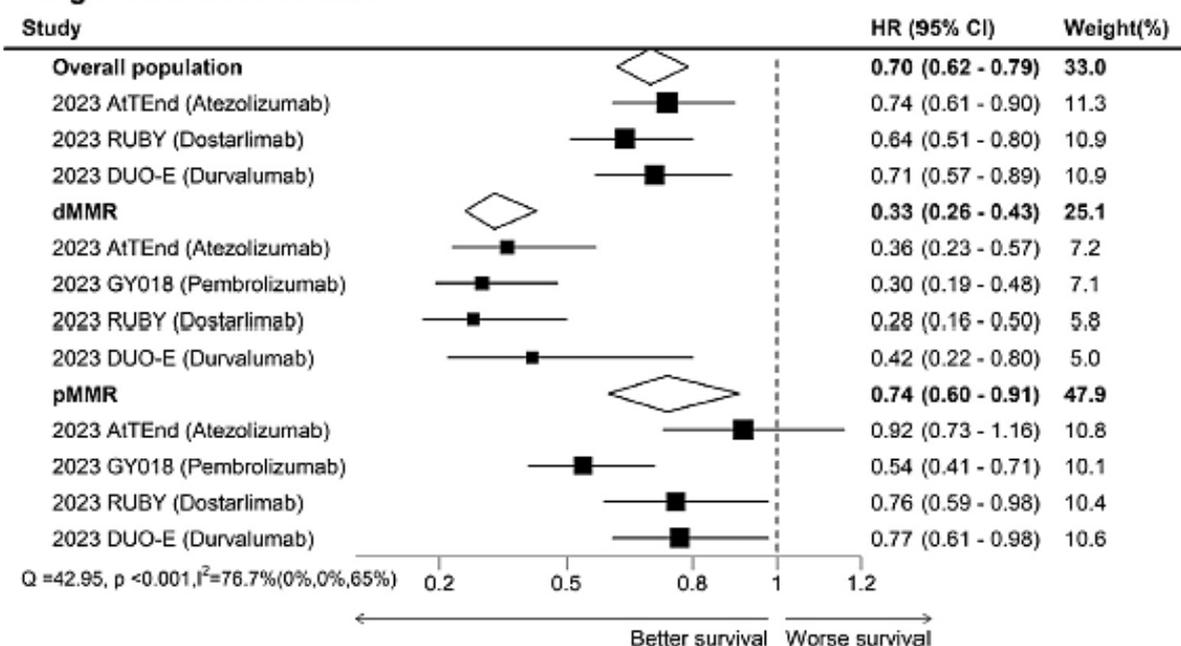
Qualität der Studien:

Study	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of reported result	Overall
N. Colombo et al 2023, AtTEnd (Abstract only)	Low	Low	Low	Low	Some concern	Low
Eskander et al 2023, GY018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mirza et al 2023, RUBY	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Westin et al 2023, DUO-E	Low	Low	Low	Low	Low	Low

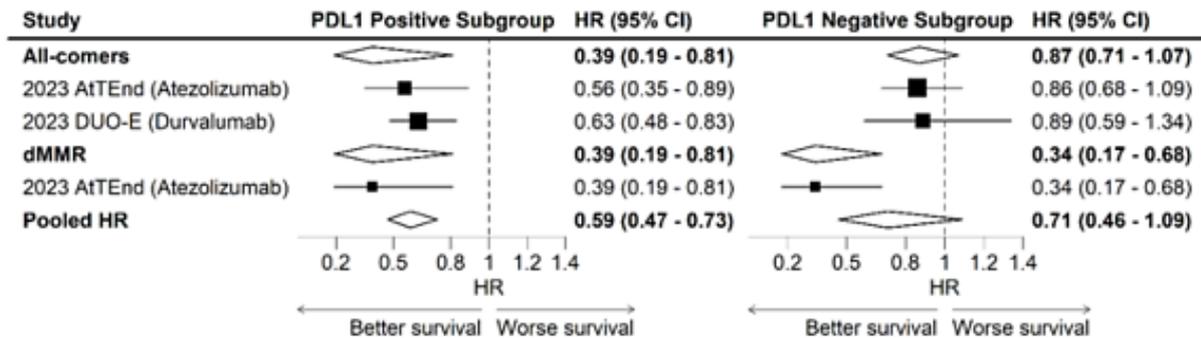
Studienergebnisse:

- PFS
 - In overall population, addition of ICIs to standard chemotherapy was associated with prolonged PFS (HR, 0.70; 95% CI, 0.62–0.79) and OS (HR, 0.75; 95% CI, 0.63–0.89).
 - In the forest plot with pooled HR, significant benefit of PFS (HR, 0.33; 95% CI, 0.26–0.43) and OS (HR, 0.37; 95% CI, 0.22–0.61) were observed in dMMR cohort compared to pMMR cohort (PFS, 0.74; 95% CI, 0.60–0.91; OS, HR, 0.86; 95% CI, 0.63–1.17).
 - In the subgroup analysis by MMR status, the forest plot with pooled HR significant benefit of PFS (HR, 0.33; 95% CI, 0.22–0.48) were observed in dMMR endometrioid cohort compared to dMMR non-endometrioid cohort (HR, 0.58; 95% CI, 0.14–2.34).

Progression-Free Survival



- In the forest plot with pooled HR, positive PDL1 subgroup was associated with significant benefit of PFS (HR, 0.39; 95% CI, 0.19–0.81) compared to negative PD-L1 subgroup (HR, 0.87; 95% CI, 0.71–1.07).



- The forest plot showed a significant PFS benefit regardless of race in the dMMR cohort. However, in the overall population, only the Caucasian cohort exhibited a significant benefit (HR, 0.63; 95% CI, 0.54–0.72) compared with the non-Caucasian cohort (HR, 0.91; 95% CI, 0.67–1.24)

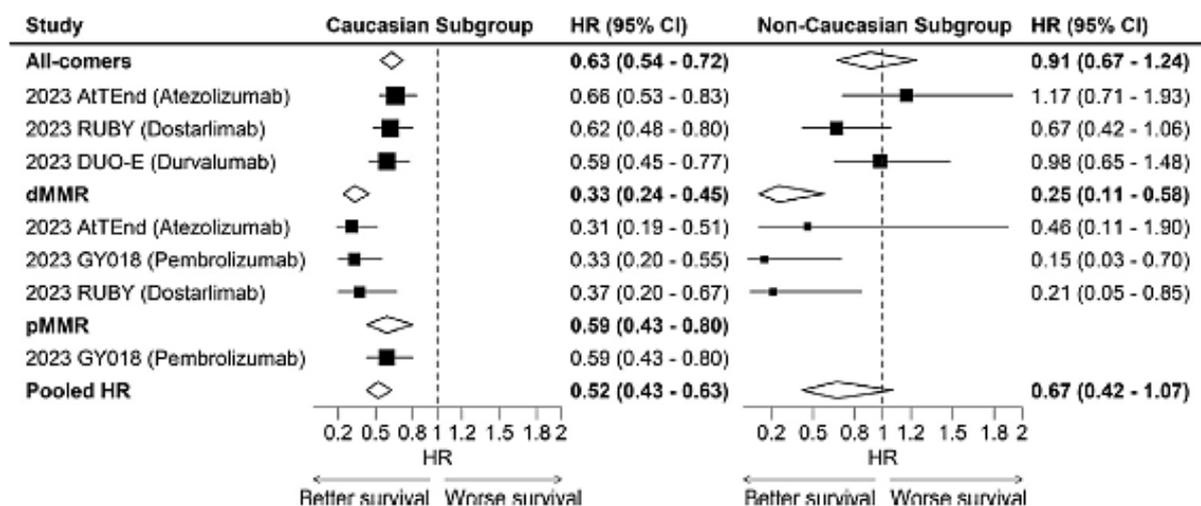
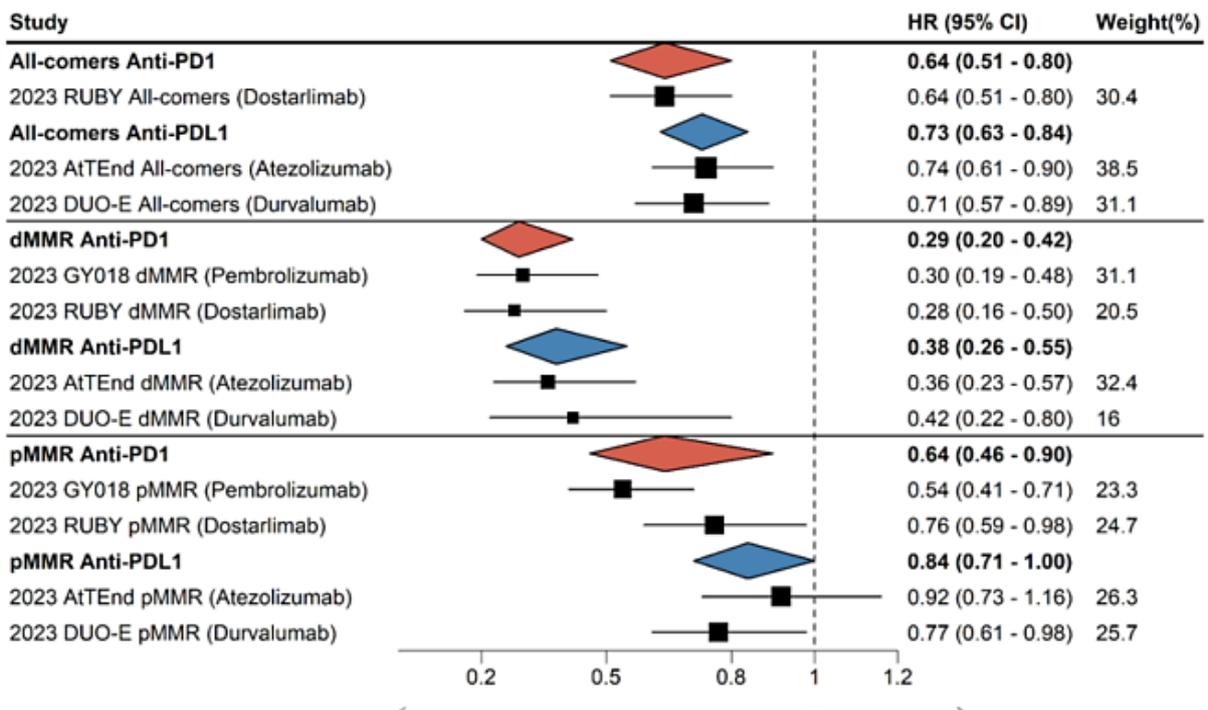


Fig. 3. Subgroup analysis for PFS by MMR status and race: A random-effect model.

- The forest plot showed a significant PFS benefit regardless of target of immune checkpoint inhibitor. However, in the pMMR population, only the Anti-PD-1 cohort exhibited a significant benefit (HR, 0.64; 95% CI, 0.46–0.90) compared with the Anti-PD-L1 cohort (HR, 0.84; 95% CI, 0.71–1.00)

Supplementary figure 4. Subgroup meta-analysis for PFS by target of immune checkpoint inhibitor



Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis comprising four trials enrolling a total of 2335 patients, we confirmed a clear and significant survival advantage in primary advanced or recurrent EC-when ICI is added to conventional platinum-based chemotherapy. The metaanalysis encompassed ICIs that targeted either the PD-1 receptor (dostarlimab, pembrolizumab) or the PD-L1 receptor (atezolizumab, durvalumab). Patients with dMMR had a 67% lower risk of disease progression or death and a 63% lower risk of death at the addition of ICI to chemotherapy, whereas those with pMMR were associated with a 26% lower risk of disease progression. Additionally, a substantial PFS benefit was observed in patients with Caucasian race, endometrioid histology, and PD-L1 positivity when treated with ICIs in combination with platinum-based chemotherapy.

Kommentare zum Review

- Therapielinie nicht spezifiziert
- OS nicht dargestellt: Four trials reporting HR for PFS and three trials reporting OS according to MMR status were included in the analysis. At the time of trial presentation, not all included survival data reached maturity. The ratio of data maturity was 43% in the AtTEnd trial [14], 38% in the NRG-GY018 trial, 33% in the RUBY trial [6], and 28% in the DUO-E trial [8].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2022 [2,3,4]

S3-Leitlinie Endometriumkarzinom

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- 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. Gültigkeitsdauer: 5 Jahre

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed und Cochrane: 06. und 07.10.2022

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version 2011

GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen:

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

Statements:

- Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

- Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexpert*innen ausgewählt. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

Empfehlungen

8.1 Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen

8.1.2 Adjuvante Chemotherapie

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Patientinnen mit primärem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/ pNsn0, p53-wt und L1CAM-neg. oder nicht bestimmt sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	
8.3	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2024
Level of Evidence 2	Für Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a G3 cN0 oder pN0, p53-wt, L1CAM positiv liegen keine ausreichenden Daten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie vor.	
	[522]	
	Starker Konsens	
8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b, ohne POLE-Mutation oder Stadium pT2 (jeweils pN0) kann eine adjuvante Chemotherapie mit 3 oder 6 Zyklen (s. Statement 8.13) als Zusatz zur vaginalen Brachytherapie (s. Empfehlung Strahlentherapie) oder eine alleinige perkutane Strahlentherapie ohne Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 2	[645] , [522]	
	Starker Konsens	
8.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b oder Stadium pT2 (jeweils pN0) mit POLE-Mutation sollten keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

8.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im Stadium Ia ohne Myometriebefall kann zusätzlich zur fakultativen Brachytherapie oder perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B/O	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium Ia mit Myometriebefall bis Stadium III sollte eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-III-Schema (= Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie) durchgeführt werden. Bei serösen Endometriumkarzinomen im Stadium III kann alternativ eine alleinige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (Carboplatin AUC 6 / Paclitaxel 175 mg/m ²).	
Level of Evidence 2	[621] , [646]	
	Starker Konsens	
8.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Patientinnen mit Endometriumkarzinom Typ1 und abnormem p53-Status in der Immunhistochemie (Typ-I-Endometriumkarzinome Stadium 1a oder höher, mit Infiltration in das Myometrium oder klarzelliges Endometriumkarzinom) sollten behandelt werden wie Patientinnen mit serösen Endometriumkarzinomen.	
	Konsens	
8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 sollen eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-3-Schema erhalten.	
Level of Evidence 2	[621] , [610] , [611] , [612]	
	Starker Konsens	

8.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, sollten eine adjuvante Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten.	
Level of Evidence 1	[621] , [522] , [645]	
	Starker Konsens	

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom soll mit Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Nach einer perkutanen Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden.	
Level of Evidence 2	[647] , [648] , [621]	
	Starker Konsens	

8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei alleiniger Chemotherapie kann bei Kontraindikation gegen Paclitaxel oder Carboplatin auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[621] , [647] , [648]	
	Starker Konsens	

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie als Alternative für oder als Zusatz zu einer adjuvanten Strahlentherapie nach primärer Operation eines EC wurde intensiv untersucht und war Gegenstand mehrerer großer randomisierter Studien (PORTEC-3, GOG 258 und GOG 249).

In der internationalen Post-Operative-Radition-Therapy-in-Endometrial-Cancer-(PORTEC)-3-Studie führte bei Frauen mit High-Risk-EC eine adjuvante simultane Radiochemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens [646]. In dieser Studie wurden Patientinnen (n = 660) mit High-Risk-EC untersucht. Etwa 45 % waren im Stadium III, 26 % im Stadium IIIC, also mit Lymphknotenmetastasen, 25 % der Patientinnen hatten ein seröses oder klarzelliges (Typ 2) EC und 32 % ein schlecht differenziertes (G3) endometrioides EC. Im Gesamtkollektiv betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 81,4 % (95 %-KI 77,2 – 85,8) in der Gruppe mit Chemo- und Strahlentherapie vs. 76,1 % (71,6 – 80,9) in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie (HR: 0,7; 95 %-KI = 0,51 – 0,97; p = 0,034) (medianes Follow-up 72,6 Monate). Das 5-Jahres-Failure-free-Survival betrug 76,5 % (95 %-KI = 71,5 – 80,7) vs. 69,1 % (63,8 – 73,8; HR 0,7; 95 %-KI 0,52 – 0,94; p = 0,01). Bei den meisten Patientinnen waren Fernmetastasen die erste Manifestation eines Rezidivs. Sie traten bei 21,4 % der Frauen in der Chemo/Radiotherapiegruppe und in 29,1 % der Frauen in der Gruppe mit

alleiniger Strahlentherapie auf. In einer Subgruppenanalyse von Patientinnen mit EC im Stadium I und II fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und Failure-free Survival durch die zusätzliche Chemotherapie. In den Subgruppen der Patientinnen im Stadium III und mit serösem EC führte jedoch die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens: 78,5 vs. 68,5 % (Stadium III; $p = 0,043$) und 71,4 vs. 52,8 % (seröse EC; $p = 0,037$) bzw. des Failure-free Survivals: 70,9 vs. 58,4 % (Stadium III; $p = 0,011$) und 59,7 vs. 47 % (seröse EC; $p = 0,008$).

Nach 5 Jahren glichen sich die Nebenwirkungsraten in beiden Gruppen an. Lediglich sensorische Neuropathien waren im Chemo/Radiotherapiearm häufiger. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die kombinierte Chemo/Radiotherapie, bestehend aus Beckenbestrahlung mit 2 simultanen Gaben von Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel Patientinnen mit serösem und/oder Stadium III EC empfohlen werden sollte. Dies inkludiert alle Patientinnen mit pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen, unabhängig von der lokalen Ausbreitung des Primärtumors.

Die US-amerikanische GOG-258-Studie überprüfte, ob bei Patientinnen mit Hochrisiko-EC eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gegenüber einer reinen adjuvanten Chemotherapie (6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel) zu einem Überlebensvorteil führt [621]. Dies war nicht der Fall. 736 Patientinnen mit Hochrisiko-EC, davon > 97 % im Stadium III (50 % im Stadium IIIC1, 25 % Stadium IIIC2; 21 % serös oder klarzellig) wurden nach Operation entweder mit alleiniger Chemotherapie oder mit einer kombinierten Chemo/Radiotherapie analog der PORTEC-3-Studie adjuvant behandelt. Bei Befall der paraaortalen Lymphknoten (IIIC2) wurde auch diese Region bestrahlt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 47 Monate. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug 59 % (95 %-KI = 53 – 64 %) in der Chemo/Radiotherapiegruppe und 58 % (53 – 64 %) in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (HR 0,9; 90 %-KI 0,74 – 1,10). Die zusätzliche Strahlentherapie führte entsprechend der Studienhypothese sowohl zu weniger vaginalen Rezidiven (2 vs. 7 %; HR: 0,36; 95 %-KI = 0,16 – 0,82) als auch zu weniger pelvinen Rezidiven und paraaortalen Lymphknotenrezidiven (11 vs. 20 %; HR: 0,43; 95 %-KI = 0,28 – 0,66). In der Gruppe mit Chemo/Radiotherapie waren allerdings Fernmetastasen häufiger als in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (27 vs. 21 %; HR: 1,36; 95 %-KI = 1,00 – 1,86). Nebenwirkungen \geq Grad 3 wurden bei 58 % der Chemo/Radiotherapiegruppe und bei 63 % der Patientinnen mit alleiniger Chemotherapie beobachtet. Die Hinzunahme der Strahlentherapie zur Chemotherapie verbesserte nicht das rezidivfreie Überleben. Es bleibt abzuwarten, ob in der weiteren Nachbeobachtungszeit die Reduktion der Häufigkeit von Fernmetastasen in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie einen Effekt auf das Gesamtüberleben haben wird.

Schließlich liegen noch die Daten der GOG 249-Studie vor, in der geprüft wurde, ob bei High/intermediate-Risk- und High-Risk-EC im Stadium I und II eine adjuvante vaginale Brachytherapie, gefolgt von einer verkürzten Chemotherapie (3 Zyklen) wirksamer ist als eine perkutane Strahlentherapie \pm Brachytherapie [623]. Dies war nicht der Fall. High/intermediate Risk war definiert als Alter von \geq 70 Jahren plus 1 uteriner Risikofaktor, Alter von \geq 50 Jahren plus 2 Risikofaktoren oder Alter \geq 18 Jahre plus 3 Risikofaktoren. Als uterine Risikofaktoren galten G2- und G3-Tumoren, pT1b und Lymphgefäßinvasion. Die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie wurden empfohlen und bei 90 % der Patientinnen durchgeführt. Hilfsweise wurde ein postoperatives CT oder MRT eingesetzt, um vergrößerte Lymphknoten auszuschließen. 21 % der Patientinnen hatten endometrioides EC, G3, 20 % hatten seröse oder klarzellige EC [630]. 75 % der Patientinnen waren im Stadium I, 25 % im Stadium II. Patientinnen mit serösem oder klarzelligem EC im Stadium I oder II und positiver Peritonealzytologie wurden für die GOG-249-Studie nicht zugelassen, sondern für die Teilnahme an der GOG-258-Studie empfohlen.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten betrug das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben für die perkutan bestrahlte Gruppe 76 % (95 %-KI = 0,70 – 0,81) und für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe 76 % (0,70 – 0,81). Die Hazard Ratio betrug 0,92 (90 %-KI = 0,69 – 1,23). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 87 % (95 %-KI = 83 – 91 %) für die perkutan bestrahlten Patientinnen und 85 % (95 %-KI = 81 – 90 %) für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe (HR: 1,04; 90 %-KI = 0,71 – 1,52). Vaginale Rezidive und Fernmetastasen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig; pelvine und paraaortale Rezidive waren in der Brachytherapie/Chemotherapiegruppe häufiger (9 vs. 4 %) [630]. Die akute Toxizität war in der Brachytherapie/Chemotherapiegruppe höher, Spättoxizitäten waren vergleichbar.

Die Interpretation dieser 3 Studien kann zur Formulierung klarer Handlungsempfehlungen dienen. Die GOG-249-Studie adressierte die Frage, ob „wenig“ Chemotherapie und eine vaginale Brachytherapie besser ist als eine externe Beckenbestrahlung, kombiniert mit einer fakultativen vaginalen Brachytherapie. Die GOG-258-Studie hingegen untersuchte, ob die Hinzunahme einer Bestrahlung zu einer Chemotherapie

bei fortgeschrittener Erkrankung von Vorteil ist. In der PORTEC-3-Studie sollte dahingegen untersucht werden, ob die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer Bestrahlung mit einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht. Die PORTEC-3-Studie zeigt deutlich, dass die Hinzunahme einer Chemotherapie zur perkutanen Bestrahlung vor allem im Stadium III oder bei serösen EC eine signifikante und vor allem klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie erbringt.

Nicht beantwortet wird von der PORTEC-3-Studie die Frage, ob bei Patientinnen mit High-Risk-EC, die eine suffiziente adjuvante Chemotherapie erhalten, überhaupt noch eine Strahlentherapie erforderlich ist. Die Beantwortung dieser Frage war das Ziel der amerikanischen GOG-258-Studie. Die zusätzliche Strahlentherapie verbesserte zwar die lokoregionäre Kontrolle, es traten aber häufiger Fernmetastasen auf als in der alleinigen Chemotherapiegruppe. Ursachen hierfür könnten die Reduktion der vollen Chemotherapiezyklen von 6 auf 4 oder der verzögerte Beginn der Kombinationschemotherapie sein. Die zusätzliche Strahlentherapie führte jedenfalls nicht zu einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens. Das Gesamtüberleben ist bisher in beiden Gruppen gleich.

Falls daher eine Patientin mit einer adjuvanten Chemotherapie entsprechend dem Standardarm der GOG-258-Studie behandelt wird, kann eine zusätzliche Brachytherapie zur Senkung der Rate an vaginalen Rezidiven diskutiert werden. Falls hingegen eine Patientin entsprechend dem experimentellen Arm der GOG-258-Studie behandelt wird, sollte mit der Patientin diskutiert werden, ob die Reduktion von pelvinen und paraaortalen Rezidiven durch eine perkutane Strahlentherapie die Inkaufnahme von mehr Fernmetastasen rechtfertigt, da pelvine und/oder paraaortale Rezidive mit guten Ergebnissen auch sekundär bestrahlt werden können, falls noch keine perkutane Bestrahlung erfolgt ist.

Neue Daten von Nomura et al. und Miller et al. [647], [649] betonen den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber alternativen Schemata. Nomura et al. konnten in einer randomisierten Studie an Patientinnen mit Hochrisiko-EC Stadium I-IV zeigen, dass die folgenden 3 Schemata: Doxorubicin 60 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m²; Docetaxel 70 mg/m² plus Cisplatin 60 mg/m² und Paclitaxel, 180 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gleichwertig sind. Miller et al. zeigten in einer randomisierten Studie (GOG 209) an Patientinnen mit EC der Stadien III und IV oder mit Rezidiv, dass 7 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 non-inferior im Vergleich zu Doxorubicin 45 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m² plus Paclitaxel 160 mg/m² (mit GCSF-Support) sind. Eine adjuvante Chemotherapie in frühen oder fortgeschrittenen EC-Stadien soll daher mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Bei Kombination mit perkutaner Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden. Bei Kontraindikationen kann auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.

Von besonderem Interesse für die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen waren die ersten retrospektiven Auswertungen der PORTEC-2-Studie und der PORTEC-3-Studie hinsichtlich des prädiktiven Wertes molekularer Subtypen. Wortmann et al. konnten anhand einer kombinierten molekularen und immunhistochemischen Profilierung des PORTEC-2-Kollektivs zeigen, dass Patientinnen mit ‚high-intermediate risk‘-EC (definiert als FIGO [1988] 1C G1/2 >60 Jahre oder FIGO [1988] 1B G3 >60 Jahre oder FIGO [1988] 2A – ausgenommen G3 mit tiefer Stromainvasion), bei denen der Nachweis eines Risikoprofils vorlag (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVSI) von einer adjuvanten Beckenbestrahlung profitierten [342]. Laut dieser Arbeit sollte daher umgekehrt bei Patientinnen mit "high-intermediate risk"-EC ohne Nachweis einer Risikokonstellation (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVSI) lediglich eine adjuvante vaginale Brachytherapie erfolgen.

Leon-Castillo et al. untersuchten den prädiktiven Wert der 4 molekularen Subtypen (p53 abnorm, POLE-ultramutiert, MMR-defizient und no specific molecular profile) hinsichtlich des Therapieerfolges einer adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von 4 x Carboplatin/Paclitaxel im Rahmen der PORTEC-3-Studie [359]. Es zeigte sich, dass lediglich die Gruppe mit p53-abnormen EC von der adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von Chemotherapie profitierten. Daher lässt sich aus diesen Daten die Hypothese aufstellen, dass bei Patientinnen mit serösem EC, Stadium FIGO III (inklusive pN1/2) oder bei ‚high-risk‘-Konstellation (FIGO 1A G3 mit LVSI, FIGO 1B G3, FIGO II, FIGO III, FIGO I-III mit seröser oder klarzelliger Histologie) lediglich im Falle des Nachweises eines p53-abnormen molekularen Subtyps eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel durchgeführt werden sollte. Allerdings betonen die Autoren, dass auf Grund der kleinen Fallzahlen in den Subgruppen, der unvollständigen Erfassung der Gewebeproben und des retrospektiven Charakters der Analyse diese nur als hypothesengenerierend angesehen werden kann.

Einschränkend sollte deshalb bedacht werden, dass zur Frage des prädiktiven Wertes der molekularen Subtypen derzeit noch keine prospektiven Daten vorliegen. Die derzeit noch rekrutierende prospektiv-randsomisierte PORTEC-4a-Studie wird zeigen, ob eine kombinierte molekulare und immunhistochemische Risikoprofilierung bei Patientinnen mit high-intermediate risk-EC die Wahl zwischen Verzicht auf adjuvante Bestrahlung, adjuvanter Brachytherapie und adjuvanter perkutaner Bestrahlung verbessern kann [650]. Prospektive Studien, die den prädiktiven Nutzen der molekularen Klassifikation für die Therapieentscheidung bei high risk EC definieren könnten, existieren noch nicht.

Referenzen:

522. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2011;Cd003175. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975736>

610. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(8):1114-1126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397040/>

611. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(9):1273-1285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345626/>

612. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(3):295-309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449189/>

621. Matei D, Filiaci V, Randall M, Mutch D, Steinhoff M, DiSilvestro P, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2019;380(24):2317-2326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189035/>

645. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;5:Cd010681. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832785>

646. de Boer P, Adam JA, Buist MR, van de Vijver MJ, Rasch CR, Stoker J, et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: systematic review of diagnostic test accuracy. Eur J Radiol. 2013;82:e422-8

647. Nomura H, Aoki D, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(6):833-840. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896757/>

648. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol. 2020;38:3841-3850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>

8.1.3 Adjuvante medikamentöse Therapie bei Karzinom

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit Karzinom FIGO-Stadium I bis IV sollen eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel (in einer Dosierung Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1 und Carboplatin AUC 6 Tag 1, q21) erhalten.	
Level of Evidence 2	[651]	
	Starker Konsens	

Zur adjuvanten Therapie in den Stadien I und II des Karzinoms existierte bis vor kurzem nur eine retrospektive multizentrische Fallserie von 111 Frauen. Von diesen hatten 44 (40 %) keine adjuvante Therapie, 23 (20 %) eine adjuvante Strahlentherapie, 29 (26 %) eine adjuvante Chemotherapie und 15

Frauen (14 %) eine Radiochemotherapie erhalten. Frauen, die eine Chemotherapie erhielten, hatten ein besseres PFS als diejenigen, die nur eine Radiotherapie erhielten oder lediglich beobachtet wurden (HR = 0,28; CI = 0,12–0,64 im multivariaten Cox-Modell). 16 Patientinnen hatten die Kombination aus Cisplatin/Ifosfamid, 18 die Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel erhalten [652]. Zur Frage des „Off-Label-Use“ s. oben.

In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration [653] verbesserte die Kombinationstherapie aus Ifosfamid und Cisplatin bzw. Paclitaxel im Vergleich zu einer Ifosfamid-Monotherapie signifikant das PFS (HR = 0,72; CI = 0,58–0,90) und das OS (HR = 0,75; CI = 0,60–0,94). Die Nebenwirkungen waren, bis auf Übelkeit und Erbrechen (HR = 3,53; CI = 1,33–9,37), in der Kombinationsgruppe nicht signifikant unterschiedlich zu denen in der Ifosfamid-Monotherapie-Gruppe.

In einer 2022 publizierten Phase III-Studie der GOG (GOG-0261) wurde bei 637 Frauen mit chemotherapie-naivem Karzinom des Uterus (n=536) oder Karzinom des Ovars (n=101) Carboplatin (AUC 6; d1, q21) und Paclitaxel (175 mg/m²; d1, q21) für 6-10 Zyklen gegen Ifosfamid (1,6 g/m²; d1-3, q21 + orales Mesna) und Paclitaxel (135 mg/m²; d1, q21) mit G-CSF-Unterstützung in jedem Zyklus geprüft [651]. Das mediane PFS betrug 16 vs. 12 Monate, das mediane OS betrug 37 vs. 29 Monate (mit Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel hinsichtlich PFS). Auch in den Subgruppen (ovarielles/uterines Karzinom; Stadium III; vorhergehende Strahlentherapie) zeigte sich durchgehend die Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel).

Referenzen:

651. Powell M, Filiaci V, Hensley M, Huang H, Moore K, Tewari K, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Ifosfamide in Patients With Carcinosarcoma of the Uterus or Ovary: An NRG Oncology Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):968-977. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35007153/>

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
EK	Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Starker Konsens	
9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Eine endokrine Therapie mit MPA (200-250 mg/d) oder MGA (160 mg/d) oder Tamoxifen (20 mg/d oder 40 mg/d) oder eine Kombination aus Tamoxifen und MPA/MGA kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[689] , [690] , [691] , [33] , [692]	
	Starker Konsens	

9.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2024
Level of Evidence 3	Bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom führt eine endokrine Therapie mit MPA oder Tamoxifen zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.	
	[690] , [693] , [691] , [33]	
	Starker Konsens	

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

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2010 konnten 6 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der endokrinen Therapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [694]. In keiner der untersuchten Studien wurde die endokrinen Therapie mit einer systemischen Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ verglichen. Hoch dosiertes MPA (1000 mg/d) war überraschenderweise gegenüber niedriger dosiertem MPA (200 mg/d) mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko und einem verkürzten progressionsfreien Intervall assoziiert. Eine Hormonersatztherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit werden für Tamoxifen Ansprechraten zwischen 10 % und 53 % angegeben, für eine Kombinationstherapie mit Tamoxifen und einem Gestagen zwischen 19 % und 58 % [33]. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ansprechraten durch Selektion von Patientinnen mit gut oder mittelgradig differenzierten endometrioiden Adenokarzinomen mit Progesteron- und/oder Östrogenrezeptorexpression gesteigert werden können.

In einem systematischen Review mit einer Meta-Analyse von 39 retrospektiven Studien zur endokrinen Therapie des EC beschreiben Ethier et al. in der Erstlinien-Behandlung eine Ansprechrate (ORR) des rezidierten EC auf Gestagene und Tamoxifen bzw. auf die Kombination derselben von 21 %. Aromatase-Inhibitoren erreichten eine ORR von 8 %. Das Ansprechen war signifikant höher bei positiven Hormonrezeptoren und low-grade Karzinomen. Eine Einschränkung der Meta-Analyse ist die fehlende Standardisierung der Hormonrezeptorenbestimmung. Jerzak et al. verweisen auf unterschiedliche Ansprechraten des EC auf die endokrine Therapie in Abhängigkeit von verschiedenen Isoformen der Hormonrezeptoren [692].

Da sich die biologischen Eigenschaften des Tumors im Laufe der Progression verändern können, erscheint eine erneute Untersuchung der Rezeptoren und des Gradings am Rezidivgewebe sinnvoll.

Die endokrine Therapie ist aufgrund der wenigen Nebenwirkungen bei älteren und multimorbiden EC-Patientinnen eine erwägenswerte Alternative zu einer Chemotherapie. Die Entscheidung zur Durchführung einer endokrinen Therapie kann daher unter Berücksichtigung individueller Entscheidungskriterien und mit dem Hinweis auf die gute Verträglichkeit getroffen werden.

Ähnlich wie beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wurden beim fortgeschrittenen EC zielgerichtete Therapien zur Inhibition des PI3K/AKT/mTOR-Signalweges und der Cyclin abhängigen Kinasen untersucht [695], [696].

Referenzen:

33. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers* (Basel). 2020;12: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906618/>

689. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd007926. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154390>
690. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:1736-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>
691. Ethier J, Desautels D, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):158-166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689667/>
692. Jerzak K, Duska L, MacKay H. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):175-183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616900/>
693. Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;120:185-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075433>

9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Eine Chemotherapie kann bei Frauen mit lokal nicht therapierbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[697] , [220]	
	Starker Konsens	
9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Als äquieffektive Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinom haben sich die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel erwiesen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit soll Carboplatin (AUC 6) mit Paclitaxel (175 mg/m ²) verwendet werden.	
Level of Evidence 2	[697] , [648]	
	Starker Konsens	

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

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2012 wurden 14 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert [698]. In acht randomisierten

Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Doubletten und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. In einer Metaanalyse dieser acht Studien führte eine intensivere Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine intensivere Chemotherapie um 14 % gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der mittleren Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate zugunsten der Kombinationschemotherapien. Intensivere Chemotherapieschemata führten außerdem auch zu einer signifikant höheren Toxizität, v. a. zu Myelosuppression und gastrointestinalen Nebenwirkungen.

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

In den letzten Jahren hat sich in der Praxis die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert.

In einer prospektiv-randomisierten Phase III-Studie mit 1381 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidierten EC wurden die beiden Regime Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) q1, d21 x 7 und Doxorubicin (45 mg/m²; d1), Cisplatin (50 mg/m²; d1), Paclitaxel (160 mg/m²; d2) + Granulocyte Colony-Stimulating Factor (GCSF) verglichen [648]. Es zeigten sich eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben und eine bessere Verträglichkeit für das Regime Carboplatin/Paclitaxel.

Referenzen

220. Endometriumcarcinom. 2011; URL: <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>

648. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol. 2020;38:3841-3850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>

697. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD003915. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895938>

9.6 Immuntherapie beim Rezidiv des EC

9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidiertem serösen Endometriumkarzinom mit her2/neu-Überexpression kann eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) kombiniert mit Trastuzumab (8 mg/kg als Erstdosis, gefolgt von 6 mg/kg als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	[293]	
	Starker Konsens	

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-funktionellem Tumorgewebe und Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie sollte eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden. Die hohe Toxizität ist zu beachten.	
Level of Evidence 2	[700] , [701]	
	Starker Konsens	
9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden. Angesichts der hohen Toxizität der Kombinationstherapie mit einem Multikinase-Inhibitor kann die Monotherapie bei diesen Patientinnen bevorzugt eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	[702] , [363] , [703] , [704] , [705]	
	Starker Konsens	

Etwa 30 % aller serösen EC überexprimieren her2/neu und weisen damit ein ‚actionable target‘ für eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab auf. In einer randomisierten Phase II-Studie mit 61 Probandinnen mit serösem EC (FIGO-Stadium III/IV oder Rezidiv) und her2/neu-Überexpression führte eine Therapie mit Trastuzumab während und nach Carboplatin/Paclitaxel zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (8,0 Monate vs. 12,9 Monate) und des Gesamtüberlebens (24,4 Monate vs. 29,6 Monate) [293]. Probandinnen mit FIGO-Stadium III/IV profitierten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, Probandinnen mit Rezidiv nur hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Das EC und insbesondere die Varianten mit einer Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder einer Mikrosatellitensinstabilität (MSI-H) sind „mutationsfreudige“ Tumore mit vermehrter Expression von Antigenen, wodurch sie eine Angriffsfläche für immuntherapeutische Ansätze im Allgemeinen und für Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Speziellen bieten [702]. Etwa 13 % bis 30 % der EC-Rezidive zeigen eine Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder eine Mikrosatellitensinstabilität [363].

In der Phase-II Studie KEYNOTE-158 mit 49 Patientinnen mit EC-Rezidiv mit dMMR oder MSI-H erreichte eine Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrates von 57 % und eine Rate an komplettem Ansprechen von 16 % (8/49 Patientinnen) [710]. 3/49 Patientinnen zeigten eine Grad 4-Toxizität (Guillain-Barré-Syndrom, Leberfunktionsstörung, Neutropenie). In einer aktualisierten Nachbeobachtung des Kollektivs wurden lange klinische Verläufe nach Ansprechen auf Pembrolizumab beobachtet [709]. In der Garnet-Studie, einer nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit Dostarlimab, einem gegen PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 104 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt, deren EC unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie rezidierte oder progredient war.

Dostarlimab wurde dabei im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500mg i.v. d1, q21 über 4 Zyklen, danach mit 1000mg i.v. q42 verabreicht. In einer vorläufigen Auswertung der Daten zu Wirksamkeit und Toxizität wurde nach einem mittleren follow up von 27,6 Monaten eine Ansprechrate von 54,9 % (CPS \geq 1) bzw. 21,7 % (dMMR und pMMR) gefunden[706].

Die Autoren hoben auch für diesen Checkpoint-Inhibitor die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität hervor mit nur 1,9 % Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen.

In der Garnet-Studie, einer ebenfalls nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit einem gegen PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 143 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt. Im Zustand nach einer platinhaltigen Chemotherapie wurde Dostarlimab im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500mg i.v. d1, q21 über 4 Zyklen, danach mit 1000mg i.v. q42 behandelt. In einer vorläufigen Auswertung der Daten zu Wirksamkeit und Toxizität wurde nach einem mittleren follow up von 27,6 Monaten eine Ansprechrate von 45,5 % sowie eine Komplettremission von 15,6 % gefunden. Die Autoren hoben die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität mit nur 8,6 % Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen hervor [706].

Auch die gegen PD-L1 gerichteten Immuncheck-Inhibitoren Avelumab und Durvalumab zeigten eine gute klinische Wirkung bei dMMR/MSI-H rezidierten EC. Sowohl die gegen PD-1 als auch die gegen PD-L1 gerichteten Immuntherapien waren bei Tumoren ohne Mikrosatelliten-Instabilität (pMMR) wenig effektiv [695], [707].

Da der Großteil der EC-Rezidive jedoch keine Mikrosatelliten-Instabilität aufweist und sich bei diesen eine Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor als wenig wirksam erwiesen hat, werden aktuell neue Kombinationen getestet. Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib, einem oralen Multikinase-Inhibitor, wurde in der KEYNOTE-146-Studie untersucht [700]. Bei 94 Patientinnen mit MMR-profizientem (d.h. nicht dMMR) EC-Rezidiv oder primär fortgeschrittenem EC erreichte die Kombinationstherapie eine Ansprechrate von 36 %. Allerdings wurden in 69 % der Fälle Grad 3-/4-Toxizitäten beobachtet und 2 Todesfälle als therapiebedingt eingestuft.

Die akzeptable Abbruchrate von 17,7 % konnte nur durch eine hohe Rate an Dosisreduktionen erreicht werden.

Diese Ergebnisse konnten in der randomisierten Phase III-Studie KEYNOTE-775 bestätigt werden. Hier wurde die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Doxorubicin oder Paclitaxel) untersucht. Als duale primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert.

Für die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib konnte sowohl in der pMMR-Population (N=697) als auch in der Gesamtpopulation (pMMR- und dMMR-Population, N=827) eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber der Chemotherapie gezeigt werden [pMMR-Population: 17,4 vs. 12,0 Monate (HR=0,68; P<0,001); Gesamtpopulation: 18,3 vs. 11,4 Monate (HR=0,62; P<0,001)].

Auch beim medianen PFS zeigte sich ein Vorteil für die Kombinationstherapie sowohl in der pMMR- [6,6 vs. 3,8 Monate (HR=0,60; P<0,001)] als auch in der Gesamtpopulation [7,2 vs. 3,8 Monate (HR = 0,56; P<0,001)].

Allerdings erwies sich die Kombination Pembrolizumab/Lenvatinib als toxischer gegenüber der Therapie im Kontrollarm und erfordert offensichtlich insbesondere aufgrund der hohen Rate an Bluthochdruck und Diarrhö mit Gewichtsverlust ein aufwändiges Toxizitätsmanagement und eine sorgfältige Patientinnen-Selektion. Nebenwirkungen \geq Grad 3 traten bei 89 % der Frauen unter der Kombinationstherapie auf, am häufigsten Hypertonie. Die Abbruchrate betrug 33 %. Die KEYNOTE-775 Studie untersuchte Patientinnen mit mikrosatelliten- stabilem und -instabilem Endometriumkarzinom.

Die Immuntherapie hat somit das Behandlungsspektrum bei fortgeschrittener Situation/ Rezidiv/ Metastasen des EC erweitert, für das es bis vor kurzem noch keinen Standard für eine Zweitlinien-Behandlung gab. Phase III-Daten liegen zur Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Lenvatinib vor (KEYNOTE-775).

Weitere Phase-III-Daten zu Atezolizumab und Lenvatinib (AtTEnd, LEAP-001) werden erwartet. Die bereits publizierten Phase-III-Daten zur Erstlinientherapie mit einer Kombination aus systemischer Chemotherapie und Immuntherapie mit Pembrolizumab oder Dostarlimab (NRG-GY018 und RUBY) wurden publiziert und werden ausführlich in Kapitel 7 diskutiert.

Bei der Anwendung der Substanzen Trastuzumab, Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab bei Frauen mit EC-Rezidiv handelt es sich um einen Off-label-Use. Dies muss bei Aufklärung und Therapiedurchführung (Einzelfallprüfung durch den Medizinischen Dienst) berücksichtigt werden. Für Pembrolizumab, Dostarlimab (jeweils als Monotherapie) und die Kombination aus Pembrolizumab mit Lenvatinib liegt eine Zulassung durch die EMA vor.

Zur palliativen Chemotherapie von Karzinosarkomen des Endometriums siehe Kapitel 8.

Referenzen

293. Fader A, Roque D, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3928-3935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601075/>
363. Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213091/>
700. Makker V, Taylor M, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2981-2992. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167863/>
701. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin A, Colomba E, Miller D, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(5):437-448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045221/>
702. Le D, Durham J, Smith K, Wang H, Bartlett B, Aulakh L, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
703. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo A, De Jesus-Acosta A, Delord J, 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/>
704. Oaknin A, Tinker A, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1766-1772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001143/>
705. O'Malley D, Bariani G, Cassier P, Marabelle A, Hansen A, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752-761. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2024) am 07.10.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Endometrial Neoplasms"]
2	(endometr* NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*)):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 07.10.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms/therapy[mh]
2	endometr*[tiab]
3	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk

#	Suchfrage
	of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
9	Endometrial Neoplasms[mh]
10	#9 OR (#2 AND #3)
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
14	(#8) NOT (#13)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.10.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Kim JH, Han KH, Park EY, Kim ET, Kim EJ, Tan DSP, et al.** Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2024;187:85-91.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Evidenztabelle, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Evidenzbericht_3.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**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