



IQWiG-Berichte – Nr. 1444

**Pembrolizumab
(biliäres Karzinom mit MSI-H
oder dMMR) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-79
Version: 1.0
Stand: 27.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (biliäres Karzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-79

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Claudia Selbach
- Nadja Abu Rajab
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Volker Vervölgyi
- Kathrin Wohlföhner

Schlagwörter

Pembrolizumab, Gallenwegstumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Pembrolizumab, Biliary Tract Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.07.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
I 6 Literatur	I.16
I Anhang A Suchstrategien	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.5
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.8
Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASC	Aktive Symptomkontrolle
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2
FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), BSC. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblast Growth Factor Receptor 2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Vor dem Hintergrund der ursprünglichen Beratungsanforderung, in der Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt worden war, wählt der pU BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er gibt außerdem an, BSC als aktive Symptomkontrolle (ASC) in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie zu operationalisieren.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

Zu Pembrolizumab schließt der pU die 1-armige Studie KEYNOTE 158 ein, in der vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren mit Pembrolizumab behandelt werden. Der pU bildet eine Teilpopulation von 22 Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom mit MSI-H.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studie ABC-06 ein. Die Studie ABC-06 ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, die bereits eine Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin in der Erstlinie erhalten hatten, den Studienarmen ASC oder ASC in Kombination mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) zugeteilt wurden. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor. Der pU zieht ausschließlich den ASC + FOLFOX-Arm (81 Patientinnen und Patienten) für den indirekten Vergleich heran.

Der pU legt für die Nutzenbewertung einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 vor.

Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Analysen zum Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Gesamtpopulation der Studie ABC-06 nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung abbildet. Gemäß Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom mit MSI-H oder dMMR bewertet werden. In der Studie ABC-06 liegen keine Angaben zum zulassungsbegründenden und potenziell prognostischen Kriterium MSI-H- oder dMMR-Status der Tumore der untersuchten Patientinnen und Patienten vor und es ist anzunehmen, dass nur ein geringer Anteil der Tumore der Patientinnen und Patienten in der Studie ABC-06 dieses Merkmal aufwies. Des Weiteren bildet ASC + FOLFOX nicht alle Therapieoptionen nach ärztlicher Maßgabe ab. Es ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten im ASC + FOLFOX-Arm diese Therapie auch als Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten hätten. Zudem liegen keine Angaben zum Fibroblast-Growth-Factor-Receptor-2(FGFR2)-Status der Patientinnen und Patienten der Studie ABC-06 und der Studie KEYNOTE 158 vor. Somit ist die Relevanz der Therapieoption Pemigatinib sowohl für die Studienpopulation der Studie ABC-06 als auch für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 158 unklar. Insgesamt kann auf Basis der verfügbaren Angaben daher nicht davon ausgegangen werden, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Vergleichen umgesetzt ist. Zudem stellen Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie, nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), BSC. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur Defizienz; FGFR2: Fibroblast Growth Factor Receptor 2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), BSC. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblast Growth Factor Receptor 2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Vor dem Hintergrund der ursprünglichen Beratungsanforderung, in der Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt worden war, wählt der pU BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er gibt außerdem an, BSC als aktive Symptomkontrolle (ASC) in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie zu operationalisieren. Der pU äußert sich nicht zur aktuellen Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Inwiefern dieses Vorgehen Auswirkungen auf Informationsbeschaffung und Studienpool des pU hat, wird im folgenden Kapitel I 3 beschrieben. Die vorliegende Bewertung wird auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 01.06.2022)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 02.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 05.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 10.05.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.05.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.08.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Einschränkung des pU auf Studien mit BSC als Vergleichstherapie hat für die Vollständigkeit des Studienpools für RCTs daher keine Konsequenz.

Da der pU keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch.

Aufseiten der Intervention identifiziert der pU ausschließlich die 1-armige Studie KEYNOTE 158 [1], sodass ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Der pU legt daher Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 [2] vor.

Im Hinblick auf die Patientenpopulation gibt der pU für die Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen an, den dMMR- / MSI-H-Status bei der Selektion von Studien unberücksichtigt zu lassen, falls er keine geeignete Studie unter Berücksichtigung des dMMR- / MSI-H-Status identifiziert. Den dMMR- / MSI-H-Status bei der Studienselektion

nicht zu berücksichtigen ist nicht sachgerecht, da gemäß Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom mit dMMR oder MSI-H bewertet wird. Patientinnen und Patienten, die deren Tumor weder dMMR noch MSI-H aufweist, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst.

Darüber hinaus gibt der pU an dass er, sollten bei der Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mehrere Studien unterschiedlichen Evidenzgrades als relevant identifiziert werden, nur die Studien des höchsten vorliegenden Evidenzgrades berücksichtigt und alle weiteren über das Kriterium Studientyp ausschließt. Bei einem Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ist dieses Vorgehen jedoch nicht sachgerecht. So sind bei Vergleichen einzelner Arme beispielsweise 1-armige Studien potenziell genauso relevant wie einzelne Arme aus RCTs. Es ist unklar, ob durch das Vorgehen des pU potenziell relevante Studien ausgeschlossen wurden.

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund: Der pU berücksichtigt allein BSC sowohl in der bibliografischen Recherche als auch in der Suche in Studienregistern lediglich übergeordnet mit sehr allgemeinen Suchbegriffen („active symptom control“). Es wäre beispielsweise notwendig gewesen, eine zusätzliche Suche nach konkreten Interventionen, die als BSC in der gesuchten Indikation eingesetzt werden, in Betracht zu ziehen. Zudem berücksichtigt der pU die anderen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (FOLFOX und Pemigatinib) nicht bei seiner Informationsbeschaffung, da er lediglich BSC (operationalisiert als ASC + systemische antineoplastische Therapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie wählt.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der Intervention wurde neben der Studie KEYNOTE 158 keine weitere relevante Studie identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Studienpool des pU

Studie mit Pembrolizumab: KEYNOTE 158

Die Studie KEYNOTE 158 ist eine noch laufende, 1-armige Studie, in die vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und/oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren eingeschlossen werden. Die Patientinnen und Patienten erhalten in der Studie Pembrolizumab entsprechend der Fachinformation [3]. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die folgenden Kohorten potenziell relevant:

- Kohorte K: Jeder fortgeschrittene Tumor (außer Kolorektalkarzinom) mit MSI-H

- Kohorte L: Jeder fortgeschrittene Tumor mit dMMR / MSI-H bei chinesischen Patientinnen und Patienten

Der pU bildet eine Teilpopulation von 22 Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom aus der Kohorte K. Er macht keine Angaben zu potenziell relevanten Patientinnen und Patienten aus Kohorte L. Informationen aus den Zulassungsunterlagen weisen jedoch darauf hin, dass Kohorte L zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nur 1 potenziell relevante Patientin bzw. potenziell relevanten Patienten enthält [4].

In seinem Dossier zieht der pU Ergebnisse der Datenschnitte vom 05.10.2020 (Interimsanalyse XI) und vom 15.10.2021 (Interimsanalyse XIII) heran, die beide zur Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Kolorektalkarzinom durchgeführt wurden. Zum späteren Datenschnitt vom 15.10.2021 liegt kein Studienbericht vor. Gemäß pU wurde der Datenschnitt für die präspezifizierte finale Analyse am 12.01.2022 vorgenommen, ein Studienbericht liegt hierzu jedoch noch nicht vor.

Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates. Zudem werden Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: ABC-06

Die Studie ABC-06 ist eine offene RCT, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, die bereits eine Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin in der Erstlinie erhalten hatten, den Studienarmen ASC oder ASC in Kombination mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) zugeteilt wurden. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Der pU zieht ausschließlich den ASC + FOLFOX-Arm (81 Patientinnen und Patienten) für den indirekten Vergleich heran.

Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Population der Fragestellung ist auf Vergleichsseite nicht abgebildet

Gemäß Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten biliärem Karzinom mit MSI-H oder dMMR bewertet werden. Patientinnen und Patienten, deren Tumore weder MSI-H noch dMMR aufweisen, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst. In der Studie ABC-06 liegen keine Angaben zum zulassungsbegründenden und potenziell prognostischen Kriterium MSI-H- oder dMMR-Status der Tumore der untersuchten Patientinnen und Patienten vor. Bei einem Anteil der Tumore mit MSI-H / dMMR von ca. 4,2 bis 8,3 % (siehe Abschnitte II.1.3.1. und II.1.3.2) beim biliärem Karzinom ist anzunehmen, dass ein ähnlich geringer Anteil der Tumore der Patientinnen und Patienten in der Studie ABC-06 dieses Merkmal aufwies. Somit bildet die Gesamtpopulation aus der Studie ABC-06 nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt, worunter folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet werden:

- FOLFOX
- Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Fibroblast-Growth-Factor Receptor-2[FGFR2]-Fusion oder -Rearrangement)
- BSC

In der Studie ABC-06 wurde entweder mit ASC + FOLFOX oder mit ASC allein gemäß Randomisierung behandelt. Es ist unklar, ob für alle Patientinnen und Patienten im ASC + FOLFOX-Arm diese Therapie auch eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Insbesondere liegen keine Angaben zum FGFR2-Status der Patientinnen und Patientinnen vor, sodass die Relevanz der Therapieoption Pemigatinib für die Studienpopulation der Studie ABC-06 unklar ist.

Auch für die Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE 158 legt der pU keine Daten vor, die zeigen, dass ASC + FOLFOX für diese Patientinnen und Patienten die geeignete Option gemäß einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Der pU gibt an, dass FOLFOX die Standardbehandlung in der vorliegenden Indikation sei. FOLFOX wird in der S3-Leitlinie, insbesondere aufgrund der Resultate der ABC-06-Studie, als bedeutende Therapieoption in der Zweitlinie beschrieben. Die Leitlinien weisen jedoch neben anderen Therapieoptionen auch auf die Bedeutung der molekularen Charakterisierung des Tumors und zielgerichteter Therapieansätze hin [5]. Da keine Angaben zum FGFR2-Status der Patientinnen und Patienten vorliegen, ist insbesondere die Relevanz der Therapieoption Pemigatinib für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 158 unklar.

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Der pU legt Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 für die Endpunkte Gesamtmortalität und objektive Ansprechrate vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pU die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber, ohne einen Effekt zu berechnen. Die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 stellt der pU ergänzend dar, leitet daraus jedoch keinen Zusatznutzen ab.

Bei den vom pU vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um Vergleiche ohne Brückenkompator, ohne individuelle Patientendaten auf Vergleichsseite und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmotifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar [6].

Zusammenfassung

Die Gesamtpopulation der Studie ABC-06 entspricht nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung, da das Kriterium MSI-H oder dMMR nicht beachtet wurde. Auch die zweckmäßige Vergleichstherapie wird durch die Studie ABC-06 nicht ausreichend abgebildet. Zudem stellen Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie, nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie, keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), BSC. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblast Growth Factor Receptor 2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>.
2. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690-701. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9).
3. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Langversion 3.0 [online]. 2022 [Zugriff: 08.09.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(biliary tract neoplasms OR biliary tract OR cholangiocarcinoma OR bile duct neoplasms OR bile duct cancer OR bile duct OR gall bladder OR gallbladder) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)
(MSI OR MSI-H OR dMMR OR mismatch AND repair OR microsatellite AND instability OR lynch syndrome) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((biliary tract) OR cholangioc* OR (bile duct) OR (gall bladder) OR gallbladder) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))
(MSI* OR dMMR OR (mismatch AND repair) OR (microsatellite AND instability) OR (lynch syndrom*) OR (predictive biomarker*)) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(biliary tract OR cholangioc* OR bile duct OR gall bladder OR gallbladder) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)
(MSI* OR dMMR OR (mismatch AND repair) OR (microsatellite AND instability) OR lynch syndrome OR predictive biomarker*) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Patienten sollten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden.

Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung. Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab-Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib) vor Beginn einer Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem MSI-H oder dMMR Endometriumkarzinom abwägen.

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei irARs aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender irARs beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und

bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden.

Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden sowie deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen irARs zu ermöglichen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

Pembrolizumab (biliäres Karzinom mit MSI-H oder dMMR) –

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

Auftrag: A22-79
Version: 1.0
Stand: 27.10.2022

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.17
II 2.2 Verbrauch	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.20
II 3 Literatur	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.7
--	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur Defizienz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
NEC	neuroendokrines Karzinom
NEN	neuroendokrine Neubildung
NET	neuroendokriner Tumor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
XELIRI	Capecitabin + Irinotecan
XELOX	Capecitabin + Oxaliplatin
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das biliäre Karzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1]. Demnach wird Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie [1].

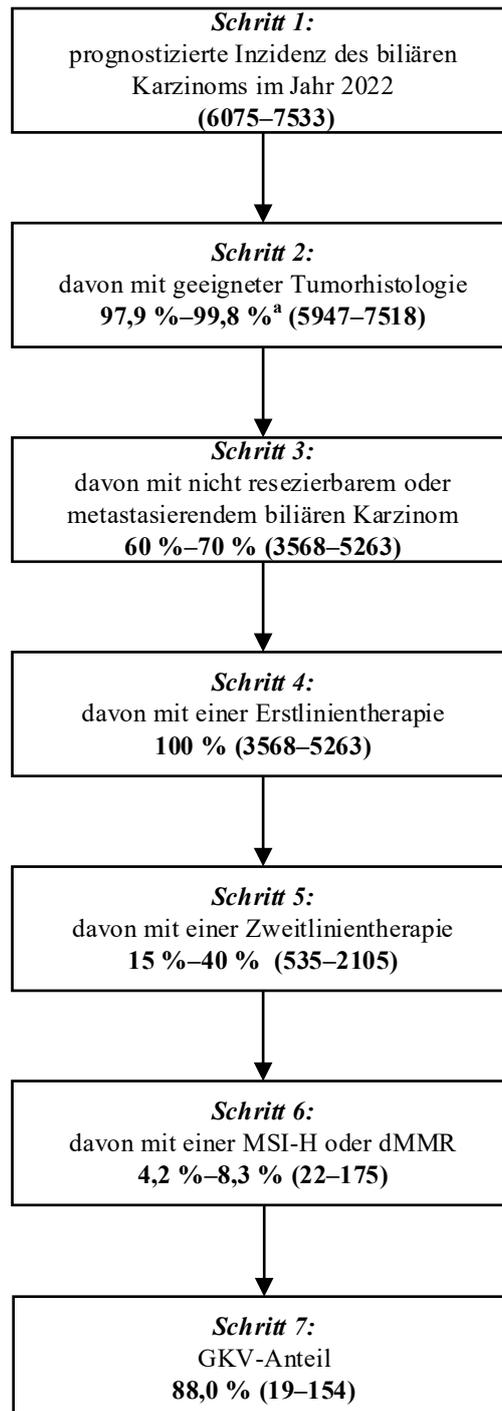
Der pU operationalisiert die Erkrankung des biliären Karzinoms über intrahepatische Gallengangskarzinome, Karzinome der Gallenblase und bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (darunter auch Karzinome der extrahepatischen Gallenwege). Karzinome der Ampulla hepatopancreatica werden nicht berücksichtigt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge stellen Patientinnen und Patienten mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine Gruppe dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Therapieoptionen besteht, die spezifisch auf die Biologie der Tumorerkrankung ausgerichtet sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

dMMR: Mismatch-Reparatur Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die Erkrankung des biliären Karzinoms berücksichtigt der pU Codierungen gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, (ICD-10) aus den Kategorien C22 (Bösartige Neubildung der Leber und intrahepatischen Gallengänge), C23 (Bösartige Neubildung der Gallenblase) und C24 (Bösartiger Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichnete Teile der Gallenwege).

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des biliären Karzinoms im Jahr 2022

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz des biliären Karzinoms für das Jahr 2022.

Da laut pU das biliäre Karzinom nach vorliegender Definition des Diagnosecodes C22 lediglich vom Subcode ICD-10 C22.1 („Intrahepatisches Gallengangskarzinom“) umfasst wird und der Diagnosecode C24.1 („Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica“) nicht Teil des Anwendungsgebietes ist, greift er auf die Daten der Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein zurück, die auch Angaben zu den einzelnen ICD-10-Subcodierungen für Patientinnen und Patienten ab 20 Jahren liefern. Basierend auf diesen Daten bildet der pU geschlechtsspezifische Anteilsspannen für die Anzahl der Fälle mit intrahepatischem Gallengangskarzinom (ICD-10 C22.1) an der geschlechtsspezifischen Gesamtfallzahl der bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) sowie geschlechtsspezifische Anteilsspannen für die Anzahl der Fälle mit bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneten Teilen der Gallenwege (ICD-10 C23-24) unter Ausschluss der Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (abzüglich ICD-10 C24.1) an der geschlechtsspezifischen Gesamtfallzahl der bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneten Teilen der Gallenwege (ICD-10 C23-24).

Diese multipliziert er mit den vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Personen der Diagnosecodes C22 („Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge“) bzw. C23 („Bösartige Neubildung der Gallenblase“) und C24 („Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege“) der Jahre 2009 bis 2018 für die Altersgruppen 20 bis über 85 Jahre in Deutschland (Datenstand: 21.12.2021) [2].

Anschließend prognostiziert der pU gemäß eigenen Angaben auf Basis der ermittelten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten der Jahre 2009 bis 2018 mittels linearer Regression für das Jahr 2022 je Geschlecht eine untere und obere Grenze der rohen Inzidenzraten pro 100 000 Personen.

Durch Multiplikation dieser mit der vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2022 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 vorausgerechneten Anzahl der Gesamtbevölkerung der Jahre 2019 bis 2022 in Deutschland [3] prognostiziert der pU eine geschlechterübergreifende Anzahl von 6075 bis 7533 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom im Jahr 2022.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Tumorhistologie eine Behandlung infrage kommt

Dem pU zufolge fallen neuroendokrine Karzinome (NEC), neuroendokrine Tumoren (NET), neuroendokrine Neubildungen (NEN) und Sarkome nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet.

Daher zieht er von Schritt 1 Anteilswerte zu den oben genannten Tumorhistologien ab. Demnach liegt der Anteil der aufgrund einer Tumorhistologie auszuschließender Patientinnen und Patienten beim biliären Karzinom laut pU zwischen 0,2 % und 2,1 %.

Für die Untergrenze zieht der pU ein Review von Liu et al. [4] heran. In diesem wird der Anteil von NET im biliären System mit 0,2 % bis 2,0 % beschrieben. Die Obergrenze basiert auf einem Review von Niu et al. [5] zu NET der Gallenblase, laut dem der Anteil von NEN der Gallenblase an allen Gallenblasentumoren 2,1 % beträgt.

Dem Umkehrschluss dieser Anteilsspanne entsprechend (97,9 % bis 99,8 %; eigene Berechnung) geht der pU davon aus, dass diese verbleibenden Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen. Er überträgt die Anteilsspanne von 97,9 % bis 99,8 % auf das Ergebnis aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 5947 bis 7518 Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Tumorhistologie eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom

Der pU zitiert insgesamt 4 Quellen mit Angaben zum nicht resezierbarem oder metastasierendem bzw. fortgeschrittenem biliären Karzinom [6-9] heran. Hieraus ermittelt er eine Anteilsspanne von 60 % bis 70 %.

Zunächst zieht der pU ein Review von Valle et al. (2017) [8] heran, in dem erwähnt ist, dass 60 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom in einem fortgeschrittenen Stadium (definiert als inoperable oder metastasierte Erkrankung) diagnostiziert werden. Die gleiche Spanne wird ebenfalls in einem Review von Wang et al. (2020) [9] in Bezug auf Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom genannt, die in einem fortgeschrittenen Stadium ihre Erstdiagnose erhalten.

Einem Review von Kirstein & Vogel (2022) [6] entnimmt der pU außerdem, dass 2/3 (66,7 %) der Cholangiokarzinome in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Weiterhin zieht der pU das Review von Lamarca et al. (2014) [7] heran, in dem erwähnt ist, dass mehr als 65 % der Patientinnen und Patienten mit einem nicht resektablen biliären Karzinom neu diagnostiziert werden.

Durch Übertragung der Anteilsspanne von 60 % bis 70 % auf Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 3568 bis 5263 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie

Der pU erläutert, dass keine belastbaren Daten zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten können, vorliegen.

Der pU geht daher implizit davon aus, dass sämtliche ermittelte Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 eine Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die nach Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie erhalten können, zieht der pU 5 Quellen [10-14] heran, die teilweise auf weitere Quellen verweisen, und ermittelt daraus eine Spanne von 15 % bis 40 %.

Die Gesamtspanne lässt sich aus dem Mini-Review von Vienot & Neuzillet (2020) [14] entnehmen. In diesem wird erwähnt, dass sich zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression unter Erstlinienchemotherapie zwischen 15 % bis 40 % der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem biliärem Karzinom in einem guten Allgemeinzustand befanden und daher eine weitere Therapie erhalten können. Diese Anteilsspanne basiert u. a. auf der französischen Studie von Brieu et al. [15], in welcher von 603 Patientinnen und Patienten, die eine gemcitabin- oder platinbasierte Erstlinienkombinationschemotherapie erhalten haben, 196 Patientinnen und Patienten (32,5 %) mit einer Zweitlinientherapie im Zeitraum von November 2002 bis Dezember 2013 behandelt wurden. In der ebenfalls in dem Review zitierten Studie von Valle et al. [16] erhielten von 410 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom, Gallenblasenkarzinom oder Karzinom der Ampulla 72 Patientinnen und Patienten (entspricht ca. 17,6 %) eine Zweitlinientherapie.

Die untere Grenze findet sich zudem in der Studie von Lamarca et al. [11], in der berichtet wird, dass 15 % bis 25 % der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Gallengangskarzinom nach Fortschreiten der Erstlinienchemotherapie eine Zweitlinientherapie erhalten.

Die Spanne (15 % bis 40 %) überträgt der pU auf das Ergebnis aus dem vorherigen Schritt und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 535 bis 2105 Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit einer MSI-H oder dMMR

Der pU veranschlagt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit einer MSI-H oder dMMR eine Anteilsspanne von 4,2 % bis 8,3 %. Dabei operationalisiert er die Patientengruppe mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der

Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [17-20].

Die untere Grenze entnimmt der pU einer Publikation von Quaas et al. aus dem Jahr 2021 [21]. Dort wurde basierend auf Angaben in einer deutschen Datenbank zu 1965 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Gastrointestinaltrakts, der Bauchspeicheldrüse und der Gallengänge der Stadien I bis IV der MSI-H oder dMMR Status untersucht. Von 24 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Gallengangs im Stadium IV lag bei 1 Patientin bzw. 1 Patient ein MSI-H vor (entspricht ca. 4,2 %).

Die obere Grenze ermittelt der pU anhand eines Studienberichts zu einer retrospektiven Beobachtungsstudie (EMSIG) von 3 teilnehmenden Pathologiezentren in Deutschland (Hamburg, Kassel und Erlangen), welche Informationen zu vorhandenen Tumorproben solider Tumore aus ihren Datenbanken in dem Zeitraum von Januar 2017 bis August 2021 extrahierten. Aus den Angaben der Pathologiezentren Kassel und Erlangen entnimmt der pU, dass von 8,3 % der Proben mit Cholangiokarzinomen im Stadium IV (n = 12) eine MSI-H bzw. dMMR vorlag [22].

Der pU überträgt die Spanne 4,2 % bis 8,3 % auf das Ergebnis aus Schritt 5 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von insgesamt 22 bis 175 Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR.

Schritt 7: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Patientinnen und Patienten von 88,0 % [23,24] ermittelt der pU eine Anzahl von 19 bis 154 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nur teilweise nachvollziehbar. Außerdem beinhalten diverse Herleitungsschritte Über- oder Unterschätzungen, die mit Unsicherheiten einhergehen. Insgesamt liegt die Untergrenze in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung und die Obergrenze ist unterschätzt. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte für diese Bewertung näher erläutert:

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des biliären Karzinoms im Jahr 2022

Der pU operationalisiert das biliäre Karzinom über die Karzinome der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge und Karzinome der Gallenblase. Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) werden nicht berücksichtigt. Gemäß der Leitlinie „Biliäre Karzinome“ [25] zählen Karzinome der Ampulla hepatopancreatica zu den extrahepatischen Gallengangskarzinomen. Darüber hinaus zählen die ICD-10-Codierungen C22.7 („Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber“) sowie C22.9 („Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet“) zu den intrahepatischen Gallengangskarzinomen. Bei Einbezug dieser

zusätzlichen ICD-10-Codierungen (C24.1, C22.7, C22.9) kann sich eine höhere Ausgangsbasis der prognostizierten Inzidenz ergeben.

Darüber hinaus ist unklar, warum der pU bei Berechnung der geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten für das Jahr 2022 – basierend auf den korrekt ausgewiesenen linearen Regressionsgleichungen – für seine weitere Berechnung der Ausgangsbasis die rohen Inzidenzraten für das Jahr 2026 verwendet. Eine eigene Berechnung auf Basis des Vorgehens des pU ergibt mit den entsprechenden rohen Inzidenzraten für das Jahr 2022 eine geringfügig abweichend geschlechterübergreifende Anzahl von 6048 bis 7476 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom im Jahr 2022 in Deutschland. Es ist darauf hinzuweisen, dass die vom ZfKD berichteten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Personen der Diagnosecodes C22, C23 und C24 auf dem Datenstand vom 21.12.2021 beruhen [2]. Nach Einreichung des Dossiers sind aktuellere Zahlen des ZfKD mit Datenstand vom 13.09.2022 verfügbar. Anhand dieser aktuelleren Zahlen des ZfKD lassen sich leicht abweichende Werte entnehmen. Schließlich ist anzumerken, dass sich die Angaben aus den Landeskrebsregistern sowie vom ZfKD ausschließlich auf Patientinnen und Patienten im Alter von 20 bis über 85 Jahren beziehen. Damit bleiben Patientinnen und Patienten im Alter von 18 und 19 Jahren in der Herleitung unberücksichtigt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Tumorhistologie eine Behandlung infrage kommt

Wie der pU selbst erwähnt, ist die angesetzte Anteilsspanne mit Unsicherheit versehen, da in den herangezogenen Publikationen [4,5] Operationalisierungskriterien des biliären Karzinoms zugrunde gelegt wurden, die von der Definition des biliären Karzinoms aus Sicht des pU abweichen. Zudem beziehen sich die Anteilswerte nur auf Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinom [5] bzw. auf Tumore im Gallengangsystem [4].

Zu Schritt 3 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom

Für die relevanten Kriterien „nicht resezierbares oder metastasierendes Karzinom“ sind getrennte Betrachtungen erforderlich, die vom pU nur teilweise Berücksichtigung finden:

- 1) Die Patientengruppe die im Betrachtungsjahr mit nicht resezierbaren oder metastasierten Karzinom erstdiagnostiziert wird, wird vom pU berücksichtigt.
- 2) Die Patientengruppe die sich bereits vor dem Betrachtungsjahr im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium befinden, werden vom pU nicht berücksichtigt.
- 3) Die Patientengruppe die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr metastasiert sind, werden mit dem Vorgehen des pU nicht berücksichtigt.
- 4) Die Patientengruppe, bei denen zunächst ein resektables Karzinom vorlag, welches aber im Betrachtungsjahr rezidiert ist (und potenziell ins Anwendungsgebiet fallen könnte), bleibt vom pU in der Herleitung unberücksichtigt.

Durch Vernachlässigung dieser Patientengruppen, die dem Anwendungsgebiet zugeordnet werden können, kommt es zu einer Unterschätzung.

Schließlich ist wie auch in Schritt 2 angemerkt und vom pU erneut erwähnt, die hier angesetzte Anteilsspanne von 60 % bis 70 % aufgrund von in den Publikationen [6-9] verwendeten abweichenden Kriterien zur Operationalisierung des biliären Karzinoms mit Unsicherheit versehen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie

Der pU geht rechnerisch davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten für eine Erstlinientherapie infrage kommen. Diese Annahme kann vom pU nicht mit Daten belegt werden und stellt, wie der pU auch selbst in Modul 3E beschreibt, eine nicht näher quantifizierbare Überschätzung dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil dieser Patientengruppe aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht für eine Chemotherapie infrage kommt, siehe dazu auch die Therapieempfehlung mit Best supportive Care der Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand [25].

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie

In den vom pU gelieferten Quellen [10-14] handelt es sich vorwiegend um Angaben zu Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Er setzt diese mit denjenigen gleich, die für Pembrolizumab infrage kommen.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass auch Patientinnen und Patienten in das Anwendungsgebiet fallen, die im Betrachtungsjahr für spätere Therapielinien infrage kommen (3. und höhere Therapielinie). Dies führt zu einer potenziellen Unterschätzung.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit einer MSI-H oder dMMR

Die angesetzte Anteilsspanne ist mit Unsicherheit versehen.

Der herangezogenen Studie von Quaas et al. [21] zur Bestimmung der Untergrenze (4,2 %) sind nur eingeschränkte Informationen zu den Patientencharakteristika zu entnehmen. Beispielsweise ist unklar, in welchen Jahren die Tumorproben entnommen wurden und inwieweit die Studienpopulation mit der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbar ist. Zudem bezieht sich der Anteilswert nur auf Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen der Gallengänge. Auch aus den Ergebnissen der retrospektiven Beobachtungsstudie (EMSIG) ist nur der Begriff Cholangiokarzinom zu entnehmen [22]. Es ist unklar, welchen Einfluss die Berücksichtigung der Karzinome der Gallenblase auf die Anteilsspanne haben.

Zusätzlich liegt für beide Quellen eine geringe Präzision des Anteilswerts wegen der geringen Fallzahl (1 Patientin oder Patienten mit MSI-H bzw. dMMR) vor. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit Anteilswerte, die sich auf das Stadium IV beziehen, auf nicht resezierbare biliäre Karzinome in einem früheren Stadium übertragbar sind.

Den Leitlinien ist zu entnehmen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit MSI-H/dMMR bei Progress unter Chemotherapie auch niedriger liegen kann. Hierfür wird laut der Leitlinie „Biliäre Karzinome“ [25] ein Anteilswert von ca. 1 % der biliären Karzinome angegeben. Die deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ [26] gibt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit MSI-H am intrahepatischen Cholangiokarzinom einen Wert von 1 % bis 2 % an. In einer ESMO Publikation wird für das extrahepatische Gallengangskarzinom ein Anteilswert von 3,4 % zur MSI über alle Stadien hinweg berichtet [27]. Der Anteilswert könnte demnach auch niedriger liegen als die vom pU veranschlagte untere Grenze.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass in beiden vom pU herangezogenen Publikationen [21,22] die Berechnung des Anteilswertes für das Vorliegen einer MSI-H bzw. dMMR basierend auf Patientinnen und Patienten im Stadium IV ohne Differenzierung in die Stadien IVA oder IVB erfolgt. Für Karzinome der perihilären Gallengänge (C24.0) und Karzinome der Gallenblase (C23) liegen gemäß UICC-Klassifikation jedoch erst ab Stadium IVB Fernmetastasen vor [17,20].

Einordnung in bisherige Verfahren

Es liegen Patientenzahlen zu Pemigatinib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet vor [28]. Von diesem Anwendungsgebiet unterscheidet sich das vorliegende jedoch dahingehend, dass Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinom zusätzlich infrage kommen und Patientinnen und Patienten mit MSI-H bzw. dMMR die Zielpopulation bilden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU führt die in Schritt 1 beschriebene Extrapolation anhand der geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten (C22.1, C23 bis C24 ohne C24.1) sowie für die 5-Jahres Prävalenz (C22, C23 bis C24) für die Jahre 2022 bis 2027 fort. Laut pU ergibt sich dadurch eine geschlechterübergreifende Anzahl von 6372 bis 7293 inzidenten Patientinnen und Patienten und 8421 bis 14 841 prävalenten Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom im Jahr 2027.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliäres Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	19–154	Das Vorgehen des pU beinhaltet Über- oder Unterschätzungen, die mit Unsicherheiten einhergehen. Insgesamt liegt die Untergrenze in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung und die Obergrenze ist unterschätzt. Dies ergibt sich u. a. dadurch, dass durch das Vorgehen des pU nicht alle Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliäres Karzinom erfasst wurden und diejenigen fehlen, die in späteren Therapielinien für Pembrolizumab infrage kommen.
<p>a. Angaben des pU dMMR: Mismatch-Reparatur Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

- Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Der pU führt folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie auf:

- 5-Fluorouracil (5-FU) Monotherapie
- 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)
- Capecitabin Monotherapie
- Capecitabin + Irinotecan (XELIRI)
- Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX)
- Best supportive Care (BSC)

Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar:

- FOLFOX
- Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement)
- BSC

Der pU gibt in Modul 3 E keine Angaben zu den Kosten von Pemigatinib an.

Der G-BA weist darauf hin, dass die Kombinationstherapie FOLFOX für die vorliegende Indikation nicht zugelassen ist.

Die Angaben des pU zu den genannten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen werden nicht bewertet, da 5-FU als Monotherapie und die aufgeführten Kombinationstherapien in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation von Pembrolizumab [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab entspricht der Fachinformation [1]. Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt gemäß Fachinformation [1] entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Der pU ermittelt den Verbrauch für beide Dosierungen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Pembrolizumab Kosten in Höhe von 195,36 € (2-mal die Abrechnungsziffer 19464 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [EBM]) für die Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial. Es ist möglich, dass die MSI-H- bzw. dMMR-Diagnostik für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status von MSI-H- bzw. dMMR bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

Der pU setzt für Pembrolizumab Kosten für die Infusionstherapie gemäß der Gebührenordnungsposition 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten) des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung an [29]. Es können zusätzlich weitere Ziffern gemäß dem EBM angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Die Angabe des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe ist plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 100 593,27 € (6-wöchentliche Anwendung) bzw. 101 276,66 € (3-wöchentliche Anwendung). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung)	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	99 714,53	326,73	1235,40	101 276,66	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung)		99 714,53	261,05	617,70	100 593,27	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
5-FU	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	10 037,28	1455,60	5246,10	16 738,97	Die Bewertung der Angaben entfällt.
FOLFIRI		26 994,19	1652,65	7360,20	36 007,04	
FOLFIRI3		26 823,75	1849,71	9474,30	38 147,76	
FOLFOX		7319,28	892,32	3384,00	11 595,60	
Capecitabin		2103,32	0	0	2103,32	
XELIRI		13 407,93	131,37	1409,40	14 948,70	
XELOX		15 206,22	323,47	1409,40	16 939,09	
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU 5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XELIRI: Capecitabin + Irinotecan; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die ermittelte Patientenzahl das theoretisch maximale Marktpotenzial darstelle. Er macht Angaben zu Patientenpräferenzen, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen bedingt durch unerwünschte Ereignisse. Mangels belastbarer Daten kann laut pU derzeit keine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab erfolgen. Darüber hinaus ist gemäß den Angaben des pU eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten hierzu vorliegen.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut. Datenbankabfrage - Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege (C24). Altersgruppen: 20 - 85+. Rohe Rate Inzidenz in Deutschland 1999-2018. Stand: Dezember [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) - Datenbankabfrage BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) [online]. 2019 [Zugriff: 09.06.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg251412.
4. Liu Z, Zhang DY, Lu Z et al. Neuroendocrine tumor of the common bile duct: a case report and review of the literature. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 2295-2301. <https://dx.doi.org/10.2147/OTT.S162934>.
5. Niu C, Wang S, Guan Q et al. Neuroendocrine tumors of the gallbladder. *Oncol Lett* 2020; 19(5): 3381-3388. <https://dx.doi.org/10.3892/ol.2020.11461>.
6. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med* 2016; 32(6): 395-400. <https://dx.doi.org/10.1159/000453013>.
7. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2328-2338. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu162>.
8. Valle JW, Lamarca A, Goyal L et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7(9): 943-962. <https://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0245>.
9. Wang M, Chen Z, Guo P et al. Therapy for advanced cholangiocarcinoma: Current knowledge and future potential. *J Cell Mol Med* 2021; 25(2): 618-628. <https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.16151>.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 2.0. AWMF-Registernummer 032/053OL. Stand: Juni [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf.

11. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690-701.
[https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9).
12. Rizzo A, Ricci AD, Tober N et al. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. *Anticancer Res* 2020; 40(6): 3013-3030.
<https://dx.doi.org/10.21873/anticancer.14282>.
13. Sipra Q, Shroff R. The impact of molecular profiling on cholangiocarcinoma clinical trials and experimental drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2021; 30(4): 281-284.
<https://dx.doi.org/10.1080/13543784.2021.1849139>.
14. Vienot A, Neuzillet C. Continuum of care for advanced biliary tract cancers. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44(6): 810-824. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2020.05.009>.
15. Brieu B, Dahan L, De Rycke Y et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer* 2015; 121(18): 3290-3297.
<https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/cncr.29471>.
16. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(14): 1273-1281.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>.
17. Wittekind C. TNM-Klassifikation Perihiläre Gallengänge. In: Wittekind C (Ed). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage. Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019. Weinheim: WILEY-VCH Verlag; 2020.
18. Wittekind C. TNM-Klassifikation Intrahepatische Gallengänge. In: Wittekind C (Ed). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage. Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019. Weinheim: WILEY-VCH Verlag; 2020.
19. Wittekind C. TNM-Klassifikation Distale extrahepatische Gallengänge. In: Wittekind C (Ed). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage. Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019. Weinheim: WILEY-VCH Verlag; 2020.
20. Wittekind C. TNM-Klassifikation Gallenblase und Ductus cysticus. In: Wittekind C (Ed). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage. Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019. Weinheim: WILEY-VCH Verlag; 2020.

21. Quaas A, Rehkaemper J, Rueschoff J et al. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Front Oncol* 2021; 11: 569475. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.569475>.
22. Merck. Studienbericht EMSIG (NIS009840): Epidemiology of dMMR / MSI Solid Tumors in Germany: A Retrospective Evaluation in Three Pathology Centers. 2022.
23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 4. Januar [online]. 2022 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Dezember 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 3. Januar [online]. 2022 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.pdf.
25. Sinn M, Arnold D, Borner M et al. Onkopedia Leitlinien: Biliäre Karzinome. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. Stand: Oktober 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>.
26. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 3.0 [online]. 2022 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>.
27. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1232–1243. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf.

29. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal [online]. 2022 [Zugriff: 03.05.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf.