



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: biliäres Karzinom mit MSI-H oder dMMR, vorbehandelt)

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss.....	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung.....	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2	Nutzenbewertung	21
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	30
5.2	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS	67
5.3	Stellungnahme Professor Büttner.....	84
5.4	Stellungnahme des vfa	92
D.	Anlagen.....	98
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	98
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	119

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

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

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

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

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

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

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

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

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

- zu 1. Neben Pembrolizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der Wirkstoff Pemigatinib zugelassen.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht. Eine Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pemigatinib: Beschluss vom 7. Oktober 2021
- 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.

Zu spezifischen Behandlungsoptionen für die Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms mit MSI-H oder einer dMMR ist kaum Evidenz vorhanden.

Laut aktueller S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ wird nach dem Versagen einer Erstlinientherapie eine weitere Therapie empfohlen. Der Wirkstoff Pemigatinib und die Kombinationschemotherapie nach dem FOLFOX-Schema bestehend aus den Wirkstoffen Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin werden in den Leitlinien zur Behandlung des vorthera-pierten nicht-resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinoms genannt.

Die Wirkstoffe Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist seit dem 26. März 2021 der Wirkstoff Pemigatinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, zugelassen.

In der Nutzenbewertung für Orphan-Drugs wurde für Pemigatinib ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt (Beschluss des G-BA vom 7. Oktober 2021).

Laut Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften treten FGFR2-Fusionen fast nie bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H/dMMR auf. Vor diesem Hintergrund wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Pembrolizumab keine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen FGFR2) in Betracht kommt. Somit wird Pemigatinib nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Angesichts eines fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums mit palliativer Therapieintention und unter Berücksichtigung von antineoplastischen Behandlungsoptionen, zu denen eine nur limitierte Evidenz vorliegt, wird vom G-BA auch eine Best-Supportive-Care als eine geeignete Behandlungsoption im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet.

Insgesamt werden somit folgende Arzneimitteltherapien im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet:

- Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)
- Best-Supportive-Care

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

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

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).

Notwendige Maßnahmen zur Beseitigung von Stenosen (insbesondere Drainage der Gallenwege) in den Studienarmen bleiben unberührt.

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird im vorliegenden Beschluss der Wirkstoff Pemigatinib nicht als ein weiterer geeigneter Komparator erachtet. Hiermit wird den voranstehenden Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

Für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegt. Hierbei

handelt es sich um die Studie KEYNOTE 158, in der vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren eingeschlossen wurden.

KEYNOTE 158

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

Die Patientinnen und Patienten werden in der Studie mit Pembrolizumab entsprechend der Fachinformation behandelt. Für die Nutzenbewertung bildet der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom und MSI-H aus der Kohorte K (jeder fortgeschrittene Tumor (außer Kolorektalkarzinom) mit MSI-H) (N = 22).

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

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

Vergleichsdaten

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

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 vor.

Studie ABC-06

Bei der Studie ABC-06 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie, 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 (Aktive Symptom Kontrolle) 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 pharmazeutische Unternehmer zieht ausschließlich den ASC + FOLFOX-Arm für den indirekten Vergleich heran (N = 81).

Die Studie wurde in 20 Studienzentren in England durchgeführt.

Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden die sekundären Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrates, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Bewertung:

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

MSI-H/dMMR Tumorstatus

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

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

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

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

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Der pharmazeutische Unternehmer legt Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 für die Endpunkte Gesamtmortalität und objektive Ansprechraten vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 werden ergänzend dargestellt.

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

Fazit:

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Keytruda ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms mit MSI-H oder einer dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 vor.

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

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

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

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

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

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers beinhaltet Über- oder Unterschätzungen, die mit Unsicherheiten einhergehen. Insgesamt liegt die Untergrenze in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung während die Obergrenze unterschätzt ist. Dies ergibt sich u. a. dadurch, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom erfasst wurden und diejenigen fehlen, die in späteren Therapielinien für Pembrolizumab infrage kommen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	kontinuierlich, 1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²				
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

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

² Im Rahmen einer klinischen Studie wird neben BSC außerdem die folgende Behandlungsoption als geeigneter Komparator erachtet: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX). Die genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

Die genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁴					
Best-Supportive-Care ⁵	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁶					
Best-Supportive-Care ⁷	patientenindividuell unterschiedlich				

⁴ Im Rahmen einer klinischen Studie wird neben BSC außerdem die folgende Behandlungsoption als geeigneter Komparator erachtet: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX).

Die genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht im Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

⁵ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

⁶ Im Rahmen einer klinischen Studie wird neben BSC außerdem die folgende Behandlungsoption als geeigneter Komparator erachtet: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX).

Die genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

⁷ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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, waren 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 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

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

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer

Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Dezember 2022 3. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **Beschluss**

**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: biliäres
Karzinom mit MSI-H oder dMMR, vorbehandelt)**

Vom 19. Januar 2023

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

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT 01.03.2023 B4

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

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

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

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

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-79) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

ca. 20 – 150 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und

Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen 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:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²	
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	8,7 - 17,4	870 € - 1 740 €

² Im Rahmen einer klinischen Studie wird neben BSC außerdem die folgende Behandlungsoption als geeigneter Komparator erachtet: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX). Die genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

Die genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern				

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie eingesetzt werden können:

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

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

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

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

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 01.03.2023 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

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

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

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

Fristen

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

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-842)

Modul 1

(PDF 1,26 MB)

Modul 2

(PDF 629,80 kB)

Modul 3

(PDF 1,79 MB)

Modul 4E

(PDF 2,70 MB)

Modul 4E Anhang 4G

(PDF 328,65 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 763,09 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/858/>

01.11.2022 - Seite 1 von 4

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

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene 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 einer vorherigen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

- Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)
- Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)
- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Juni 2022

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

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 530,61 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

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

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2022-08-01-D-842*). 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 05.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: biliäres Karzinom mit MSI-H oder
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

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

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.11.2022
AIO, DGHO, DGVS	23.11.2022
Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln	18.11.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Steck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Engin Gürlevik	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Wiefarn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Retteibach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie						
Herr Prof. Dr. Büttner	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AIO, DGHO, DGVS						
Herr PD Dr. Thuss-Patience	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Arnold	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Vogel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Möhler	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiteren kritisiert das IQWiG, dass es nicht sachgerecht erscheint den MSI-H/dMMR Status bei der Studienselktion unberücksichtigt zu lassen.</p> <p>MSD folgt grundsätzlich der Auffassung des IQWiGs, dass bei indirekten Vergleichen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) eine erhöhte Unsicherheit vorliegt. Jedoch gibt es im Rahmen der Nutzenbewertung immer wieder Fälle, in denen indirekte Vergleiche die bestverfügbare Evidenz zur Bewertung eines Arzneimittels darstellen. Die Zulassung der hier diskutierten Teilanwendungsgebiete basiert auf der Basket Studie KEYNOTE 158, welche u.a. das Ziel hatte die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei soliden Tumoren mit MSI-H/dMMR zu untersuchen – also ein Biomarker-basierter tumorübergreifender Therapieansatz. Aus Sicht von MSD ist in dieser besonderen Konstellation die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von indirekten Vergleichen aus den folgenden Gründen gerechtfertigt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bestverfügbare methodische Evidenz: Die Suche nach RCTs ergab keine Treffer, weshalb ein randomisierter Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden konnte. Des Weiteren wurde bei der Suche für indirekte Vergleiche nach dem zu bewertenden Arzneimittel nur einarmige Evidenz identifiziert, somit war ein indirekter Vergleich mit	<p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p><u>Zum MSI-H/dMMR Tumorstatus:</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Brückenkompator nicht möglich. Bei den vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleichen handelt es sich folglich um die methodisch bestverfügbare Evidenz. Die sich daraus ergebenden Unsicherheiten sollten in Bezug zu den ausgeprägten Effektstärken gesetzt werden und nicht grundsätzlich zu einer Ablehnung der vorgelegten Evidenz führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> MSI-H/dMMR Tumoren und das Fehlen der Information auf der zVT Seite: In der Suche zur zVT für indirekte Vergleiche wurde der MSI-H/dMMR Status mitberücksichtigt und daher Studien präferiert, aus welchen sich Patienten mit MSI-H/dMMR Status selektieren lassen. Jedoch führte die Anwendung dieses Selektionskriteriums dazu, dass nicht in allen Teilanwendungsgebieten Treffer für die zVT erzielt wurden. Daher wurden im Rahmen einer Re-evaluierung der Selektion auch Studien herangezogen, in welchen der MSI-H/dMMR Status nicht bekannt war. Bei dem MSI-H/dMMR Status handelt es sich vorrangig auf Seiten der Intervention um einen relevanten Biomarker von Bedeutung – nicht jedoch zwingend auf Seiten der zVT welche die bisherigen Standardbehandlungen – vorwiegend Chemotherapieregime - beinhaltet. Es gibt Studien aus einzelnen Tumorentitäten, die sogar darauf hindeuten, dass Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren schlechter auf eine Therapie mit Chemotherapien ansprechen 	<p>Pembrolizumab ist für Erwachsene zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, zugelassen.</p> <p>Entsprechend berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur die Kohorte K aus der Studie KEYNOTE 158, in die Patientinnen und Patienten mit dMMR/MSI H eingeschlossen wurden.</p> <p>Aufseiten der Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zum Vorliegen des MSI-H/dMMR Status vor.</p> <p>Der Stellenwert des MSI-H/dMMR Tumorstatus ist zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend bewertbar.</p> <p><u>Zur Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 für die Endpunkte Gesamtmortalität und objektive Ansprechrare vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um Vergleiche ohne Brückenkompator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(1). Auch wenn in Studien zur zVT z.T. keine Information über den MSI-H/dMMR Status vorliegt – begründet dadurch, dass MSI-H/dMMR kein prädiktiver Biomarker für eine Behandlung mit Chemotherapie darstellt – ist davon auszugehen, dass 1) ein Teil der untersuchten Patienten auch diesen Marker aufweisen und 2) der beobachtete Effekt beim Gesamtüberleben sogar noch deutlicher ausfallen könnte. Aus den genannten Gründen sollten auch indirekte Vergleiche in Betracht gezogen werden, in welchen der MSI-H/dMMR Status auf Seite der zVT unbekannt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgeprägte Effektstärken: Für alle fünf Teil-Anwendungsgebiete zeigt sich über alle Populationen hinweg für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In sechs von sieben Analysen zum Gesamtüberleben liegen die Effektstärken in der Ausmaßkategorie erheblich. Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2) sowie bei Patienten mit Dünndarmkarzinom liegt der Vorteil von Pembrolizumab gegenüber der zVT im Gesamtüberleben sogar im Bereich eines dramatischen Effekts. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich somit Effektstärken, welche in diesem Ausmaß nur selten zu beobachten sind. Es ist zudem davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig 	<p>Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Zudem liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.</p> <p><u>Fazit:</u> Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, nicht belegt ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Die indirekten Vergleiche sollten deswegen in der Nutzenbewertung vollumfänglich eingeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homogene Ergebnisse, die sich durch die Tumorpathogenese und den Biomarkerstatus tumorübergreifend erklären lassen: Tumorübergreifend zeigen sich trotz der „heterogenen“ Situation der Daten und Vergleiche für die Nutzenbewertung für den Endpunkt Gesamtüberleben überzeugende homogene Effekte zugunsten von Pembrolizumab. Des Weiteren bestätigt sich bei der Betrachtung des Effekts aus dem direkten Vergleich aus der RCT KEYNOTE 061 (Teilanwendungsgebiets C1) ein konsistentes Bild. Die Wirksamkeit von Checkpoint Inhibitoren bei Tumoren mit MSI-H/dMMR ist ein bereits gut untersuchtes Wirkprinzip, das haben zahlreiche klinische aber auch Studien aus dem Real-World Setting gezeigt (2-7). Dabei spielt weniger das Organsystem, in dem sich der Tumor entwickelt hat oder die Therapielinie, die entscheidende Rolle für das Ansprechen, sondern die gemeinsame Pathogenese und Immunogenität die bei Tumoren mit MSI-H/dMMR ausgeprägt ist. Pembrolizumab hat in zahlreichen Studien gezeigt, dass es bei Tumoren mit MSI-H/dMMR eine hohe Wirksamkeit hat und zu einer klinisch und vor allem patientenrelevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens führt (8-14). 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend und vor dem Hintergrund, dass es sich bei den vorgelegten indirekten Vergleichen um die bestverfügbare Evidenz handelt, deren Ergebnisse insbesondere zum Gesamtüberleben Effektstärken aufweisen, welche in diesem Ausmaß nur selten zu beobachten sind, sollten die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in den vorliegenden Nutzenbewertungen herangezogen werden. Begründet durch die vorgelegten Daten sowie den aus Sicht von MSD nachgewiesenen Tumorübergreifenden klinisch relevanten und für Patienten bedeutsamen Vorteil von Pembrolizumab sieht MSD darüber hinaus auch die Rechtfertigung für einen tumorübergreifenden Zusatznutzen, der sich aufgrund der gegebenen Unsicherheiten nicht quantifizieren lässt.</p>	
<p>Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapien in Anwendungsgebieten, in denen mehrere Optionen im Rahmen einer „patientenindividuellen Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zur Verfügung stehen</p> <p>Insgesamt stellt die Umsetzung einer zVT unter Berücksichtigung einer Vielzahl an Therapieoptionen in der vorliegenden Evidenzsituation eine besondere Herausforderung dar. Im Falle einarmiger Studien, die für das zu bewertende Arzneimittel zur Verfügung stehen, ist die einzige Möglichkeit für die Quantifizierung des Zusatznutzens - entsprechend der geforderten Methodik – nicht-adjustierte indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator vorzulegen. Eine systematische Suche nach allen möglichen zVT Optionen ist kaum durchführbar und vor dem Hintergrund der Notwendigkeit indirekter Vergleiche auch nicht sinnvoll.</p> <p>Das IQWiG erachtet die vorgelegte Evidenz als nicht geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens und nennt unterschiedliche methodische</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aspekte, welche diese Nichteignung begründen sollen. Der Forderung nach Multi-Komparator-Studien kann in den vorliegenden Anwendungsgebieten nicht nachgekommen werden, weil die kleinen Patientenzahlen schon gar keine RCT mit auch nur einem Komparator zulassen. Vor dem Hintergrund des medizinischen Fortschrittes ist es zudem begründet, dass es kaum Evidenz mit bisherigen Standardtherapien bzw. Chemotherapien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren gibt, welche sich für einen Vergleich eignen würden.</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte die Umsetzung der zVT und die Ergebnisse, die im Rahmen naiver indirekter Vergleiche präsentiert wurden, in dieser besonderen Datenkonstellation mit allen Unsicherheiten diskutiert werden. Auf Basis dieser Diskussion und der bestverfügbaren Evidenz sollte dann eine Nutzenbewertung möglich sein, die die für Patienten neue Behandlungsoptionen und den Therapiefortschritt mit der Aussicht auf längeres Überleben entsprechend würdigt.</p>	

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)
Spezifische Punkte über mehr als ein Teilanwendungsgebiet hinweg		
AWG A S. I.14, Zeilen 1 - 6	<p>Teilanwendungsgebiete A bis D</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG stuft die Informationsbeschaffung unter anderem aufgrund der Berücksichtigung des Evidenzgrades als nicht adäquat ein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Informationsbeschaffung ist im Sinne der Identifizierung der bestverfügbaren Evidenz adäquat.</p> <p>Begründung: MSD stimmt der Ausführung des IQWiG ausdrücklich zu, dass bei indirekten Vergleichen einzelne Arme aus verschiedenen einarmigen Studien potenziell genauso relevant sind, wie einzelne Arme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Bei der Anwendung des Evidenzkriteriums im vorliegenden Nutzendossier</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kohorte L der Studie KEYNOTE 158 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten verfügbar waren.</p> <p>Begründung:</p> <p>Kohorte L der Studie KEYNOTE 158 wurde in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten verfügbar waren. Der Datenschnitt fand am 26.07.2022 statt. Zudem wurden in Kohorte L nur chinesische Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit mit Unsicherheit behaftet.</p>	
Teilanwendungsgebiet A – Kolorektalkarzinom		
<p>AWG A</p> <p>Seite II.11, Zeilen 3-9</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass sich die Angabe „2022“ im Dossier bezüglich der 5-Jahres-Prävalenz rechnerisch nicht wie angegeben auf das Jahr 2022, sondern entsprechend der Regressionsgleichung auf das Jahr 2023 beziehen muss.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>MSD bedauert das editorische Versehen denn die Rechnung beruht auf den Angaben für das Jahr 2023.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</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)
Teilanwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom		
AWG B S. I.6, Zeilen 17 – 21 S. I.11, Zeilen 30 - 37	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Der Studienpool des pU ist unvollständig, da er auf Interventionsseite lediglich die Studie KEYNOTE 158 einschließt, die Studie NCT02899793, in die 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie eingeschlossen und mit Pembrolizumab behandelt wurden, jedoch nicht berücksichtigt.“</p> <p>„Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der Intervention wurde zusätzlich zur Studie KEYNOTE 158 die Studie NCT02899793 identifiziert. Der pU schließt die Studie NCT02899793 aus mit der Begründung, dass das Kriterium der Population nicht erfüllt sei. Die Gesamtpopulation der Studie NCT02899793 besteht aus 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab gemäß Fachinformation. Alle Patientinnen hatten zuvor eine platinbasierte Therapie erhalten. Der Ausschluss dieser Studie ist daher nicht nachvollziehbar.“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Ausschluss der Studie NCT02899793 (15) über das Kriterium der Population ist nachvollziehbar. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse der Studien NCT02899793 und KEYNOTE 158 zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrates und Nebenwirkungen vergleichbar. Auch ein Poolen der Studien NCT02899793 und KEYNOTE 158 zur Berechnung des naiven indirekten Vergleichs gegenüber der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Gesamtüberleben, ändern die Gesamtaussage nicht.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Studie NCT02899793 wurde zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung aufgesetzt, ob die der Mikrosatelliteninstabilität zugrundeliegenden Mechanismen - also genetische oder epigenetische Veränderungen der relevanten Gensequenzen bzw. Promotorregionen – die Reaktivität auf Checkpoint-Inhibitoren beeinflussen. Zu diesem Zwecke wurden die Patientinnen im Anschluss an eine Standard MSI-H/dMMR Diagnostik mittels Genomsequenzierung und Methylierungsanalysen weiter charakterisiert. Mittels der Analyseergebnisse wurden die Patientinnen entweder der Gruppe der durch genetische Mutationen bedingten Mikrosatelliteninstabilität (Lynch-Syndrom bzw. Lynch-Like) oder</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>der Gruppe der durch epigenetische Änderungen bedingte Mikrosatelliteninstabilität (Sporadisches Endometriumkarzinom) zugeordnet. Die klinischen Endpunkte wurden innerhalb der Gruppen erhoben und narrativ gegenübergestellt. Da für die in die Studie KEYNOTE 158 eingeschlossenen Patienten keine weiteren Informationen über die genetische oder epigenetische Ursache der Mikrosatelliteninstabilität vorliegen, wurde die Studie NCT02899793 von MSD ausgeschlossen.</p> <p>Um auch der Sichtweise des IQWiG gerecht zu werden, reicht MSD mit der Stellungnahme Analysen nach, welche die Studie NCT02899793 berücksichtigen. Für den naiven indirekten Vergleich zwischen den Studien KEYNOTE 158 und NCT02899793 und der zVT bzw. der dMMR Population aus dem Vergleichsarm Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,28 [0,17; 0,44]; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1). Die Ergebnisse sind mit den Ergebnissen des naiven indirekten Vergleichs aus dem Dossier zwischen der Studie KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 vergleichbar (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,53]; $p < 0,001$). Auch der Anteil der Patientinnen mit objektivem Ansprechen in den Studien KEYNOTE 158 und NCT02899793 vergleichbar ist, so lag dieser in der Studie KEYNOTE 158 bei 51,6 % und in der Studie NCT02899793 bei 58,0 %. Auch die in der Studie NCT02899793 aufgetretenen</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>Nebenwirkungen stimmen mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab überein. Es traten bei 11 Patientinnen (45,8 %) schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3) auf. Dies waren Hyperthreose bei einer Patientin, Diarrhoe bei drei Patientinnen, Fatigue bei einer Patientin, Alkalische Phosphatase erhöht bei einer Patientin, Hyperglykämie bei drei Patientinnen, Hypokaliämie bei einer Patientin, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei einer Patientin. Ein unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad 4 (Hyperglykämie) trat bei einer Patientin (4,2 %) auf.</p>	
<p>AWG B Seite I.12, Zeilen 3-29</p>	<p>Anmerkung: In vorherigen Nutzenbewertungen wurde die Studie KEYNOTE 775 herangezogen, und im Rahmen dieser festgestellt, dass für die eingeschlossenen Patientinnen der Vergleichsarm der Studie mit den Behandlungsoptionen Doxorubicin und Paclitaxel die zVT nach ärztlicher Maßgabe abbildet. In der vorliegenden Dossierbewertung müsste laut IQWiG eine entsprechende Prüfung für die Sub-Population der Patientinnen mit MSI-H/dMMR Tumoren der Studie stattfinden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD ergibt sich nicht die Notwendigkeit, einer neuen oder erneuten Überprüfung der Umsetzung der zVT für die Gruppe</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</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>der Patientinnen mit MSI-H/dMMR Tumoren aus der Studie KEYNOTE 775.</p> <p>Begründung:</p> <p>In den vorangegangenen Nutzenbewertungen war die Fragestellung zwar eine MSI-unabhängige, jedoch waren Patientinnen mit MSI-H/dMMR Tumoren bereits umfasst. Die Studie KEYNOTE 775 untersuchte Patientinnen mit pMMR und dMMR Tumoren und die korrekte Umsetzung der zVT wurde durch die am 07.07.2022 veröffentlichten Beschlüsse zu den Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab und Lenvatinib bestätigt (16, 17).</p>	
<p>AWG B</p> <p>Seite II.11 Zeilen 17-20</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass es unklar wäre, weshalb der pU für die untere Grenze die Patientenzahl vor Veranschlagung eines GKV-Anteils heranzieht und auch in den weiteren Berechnungsschritten für die untere Grenze keinen GKV-Anteil veranschlagt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Neuberechnung ergibt sich anstatt 264 unter Berücksichtigung des GKV Anteils eine Untergrenze von 233 Patienten (18). Insgesamt liegen bei diesem Anwendungsgebiet große Unsicherheiten in der Bestimmung der Größe der Zielpopulation vor. Diese wurden bereits ausführlich durch die früheren Nutzenbewertungsverfahren diskutiert. Den</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</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>Unsicherheiten ist aus Sicht von MSD durch die Bildung einer Spanne von 233 – 1526 Patienten bestmöglich Rechnung getragen.</p> <p>Begründung: Grundsätzlich wird der GKV Schritt in Modul 3 beschrieben und ist korrekt berechnet. Mit Veröffentlichung der Beschlüsse des G-BA zu den Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab und Lenvatinib vom 07.07.2022 wurde die Untergrenze im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt (16, 17). Bei der kurzfristigen Berücksichtigung dieser Beschlüsse in der Herleitung der Patientenzahlen in diesem Dossier ist versehentlich bei der Berechnung der Untergrenze der Abzug des GKV Anteils nicht beachtet worden.</p>	
Teilanwendungsgebiet C – Magenkarzinom		
<p>AWG C S. I.30, Zeilen 6 - 28</p>	<p>Anmerkung: Das IQWiG sieht die Analysen zu patientenberichteten Endpunkten als nicht verwertbar an. Das IQWiG merkt hierzu an: „Die vorgelegten Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung sind aufgrund zu vieler Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, nicht verwertbar. Der pU gibt an, dass die Full-Analysis-Set (FAS)-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</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>Population für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte herangezogen wird. Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für welche mindestens eine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte vorliegt. Diese umfasst in Abhängigkeit vom Endpunkt laut Ergebnistabellen des pU im Dossier 10 oder 9 der 11 Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 8 der 10 Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Da für die Beurteilung der Verschlechterung seit Studienbeginn jedoch neben einem Ausgangswert mindestens 1 weitere Folgerhebung erforderlich ist, reicht nur eine für die Zugehörigkeit zur FAS-Population geforderte Erhebung nicht aus. Daher erfolgen im Rahmen der Ereigniszeitanalysen des pU in beiden Armen Zensierungen zu Tag 1. Eine Zensierung an Tag 1 ist gleichbedeutend damit, dass die entsprechende Patientin oder der entsprechende Patient nicht in die Auswertung eingeht. Damit ist die Anzahl der tatsächlich in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten geringer als die vom pU in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl. Aus den Kaplan-Meier-Kurven wird ersichtlich, dass bei allen patientenberichteten Endpunkten Zensierungen an Tag 1 erfolgen. Dies führt dazu, dass bei mehreren Endpunkten nur 14 der insgesamt 21 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung eingehen. Wegen der</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>Reduzierung der ohnehin schon geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation werden die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten in der vorliegenden Situation als nicht verwertbar eingeschätzt. Unabhängig davon zeigen sich für alle Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Analysen zu patientenberichteten Endpunkten aus der Studie KEYNOTE 061 sind verwertbar und sollten daher berücksichtigt werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es erfolgte für insgesamt 3 Patienten (2 Patienten im Pembrolizumab-Arm, 1 Patient im Paclitaxel-Arm) eine Zensurierung an Tag 1 aufgrund fehlender Folgeerhebungen. Die Methodik der Zensurierung an Tag 1 wurde gewählt, um Konsistenz zu den im CSR durchgeführten Analysen zu wahren. Auch ein Ausschluss dieser 3 Patienten aus der Analyse hätte die Ergebnisse jedoch nicht verändert. Aus Sicht von MSD sind die Analysen zu patientenberichteten Endpunkten trotz der für 3 Patienten fehlenden Folgeerhebung und der dadurch bedingten Zensurierung an Tag 1 verwertbar.</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)
AWG C S. I.12, Zeilen 1 - 4	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation eine damit einhergehende geringe Präzision bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vorliegt. Diese führt dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens hinsichtlich einer Nutzen-Schaden-Abwägung ist insgesamt möglich.</p> <p>Begründung:</p> <p>Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind in der Gesamtschau aller klinischen Studien und vorhandener Daten zu sehen. Pembrolizumab ist eine Substanz, die seit mehr als 11 Jahren in einem der größten onkologischen Studienprogrammen weltweit untersucht wird. Dies führte bereits zu zahlreichen weltweiten Zulassungen. Auch im Versorgungsalltag kam Pembrolizumab bereits bei einer Vielzahl von Patienten weltweit zur Anwendung. Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab ist demnach sehr gut charakterisiert. Auch die in der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 (Patienten mit Magenkarzinom und dMMR/MSI-H) beobachteten Nebenwirkungen stimmen mit dem</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bekanntes Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab überein. Gleiches gilt auch für das Nebenwirkungsprofil von Paclitaxel. Es gibt keinen Anhaltspunkt für die Annahme, dass die Nebenwirkungsprofile von Pembrolizumab und Paclitaxel bei Patienten mit Magenkarzinom und dMMR/MSI-H abweichen.</p>	
<p>AWG C S. I.41, Zeilen 28 – 32</p>	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an: „Unabhängig davon ist die Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Tumoren des Magens und GEJ, die der pU zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, in der zu bewertenden Indikation (nur Magenkarzinom) nicht sachgerecht, zumal der pU in Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom betrachtet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der TAGS ist nachvollziehbar und liefert die bestmögliche Evidenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und der erforderlichen Analysen gemäß Dossier-Vorgaben.</p> <p>Begründung:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</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>Für den naiven indirekten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Gesamtpopulation des Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arms der Studie TAGS herangezogen, d.h. Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Dies ist dadurch begründet, dass nur für die Gesamtpopulation im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Trifluridin/Tipiracil (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-493) vollumfängliche Daten zu allen relevanten Endpunktkategorien – insbesondere der Nebenwirkungen – vorliegen (19). Im Nutzenbewertungsverfahren 2019-10-15-D-493 konnte gezeigt werden, dass für die analysierten Endpunkte Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen keine Effektmodifikation durch das Merkmal primäre Lage des Tumors vorliegt (siehe Tabelle 1). Auch die von Mansoor et al. im Jahr 2021 publizierten getrennten Analysen für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens bzw. des gastroösophagealen Übergangs zeigen ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für beide Tumorentitäten (20). Somit wird davon ausgegangen, dass die Lage des Tumors keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt von Trifluridin/Tipiracil hat und die Gesamtpopulation der Studie TAGS für den naiven indirekten Vergleich im Hinblick auf die bestverfügbare Evidenz herangezogen werden kann.</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><i>Tabelle 1: Übersicht der p-Werte für Interaktion für das Subgruppenmerkmal „Primäre Lage des Tumors“ aus dem Nutzendossier 2019-10-15-D-493</i></p> <table border="1" data-bbox="288 608 1173 810"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>p-Wert für Interaktion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>0,5565</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>0,8334</td> </tr> <tr> <td>Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3</td> <td>0,4652</td> </tr> </tbody> </table>		Endpunkt	p-Wert für Interaktion	Gesamtüberleben	0,5565	SUE	0,8334	Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3	0,4652	
Endpunkt	p-Wert für Interaktion									
Gesamtüberleben	0,5565									
SUE	0,8334									
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3	0,4652									
Teilanwendungsgebiet D – Dünndarmkarzinom										
AWG D Seite 20, Zeilen 13-16	<p>Anmerkung: Das IQWiG erachtet die Informationsbeschaffung zur zVT als nicht geeignet, um die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Das läge insbesondere daran, dass Best supportive Care (BSC) nicht als Option der zVT berücksichtigt worden wäre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: MSD erachtet die Informationsbeschaffung als geeignet, die relevante Evidenz zur zVT in Teilanwendungsgebiet D zu identifizieren.</p> <p>Begründung: Im Rahmen der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ kommen neben FOLFIRI, BSC auch Irinotecan, nab-Paclitaxel oder</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.								

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nivolumab+Ipilimumab in Frage. Diese Auswahl ist basierend auf der Expertise eines klinischen Experten sowie der amerikanischen NCCN Leitlinie im Rahmen der G-BA Beratung festgelegt worden (21). In Deutschland oder Europa gibt es keine Leitlinien zu Behandlungsempfehlungen bei Dünndarmkarzinomen. Der G-BA führte weiter aus, dass bei der Wahl der Therapieoption die klinische Versorgungsrealität in Deutschland angemessen abgebildet werden soll (21). MSD hat sich daher bewusst dafür entschieden, einen Vergleich gegenüber FOLFIRI durchzuführen, da das laut dem klinischen Experten nach Pembrolizumab im vorliegenden Teilanwendungsgebiet den gängigen Therapiestandard darstellt. Eine Suche im Rahmen der Informationsbeschaffung nach BSC hätte aus Sicht von MSD keine weiteren relevanten Daten für die vorliegende Nutzenbewertung geliefert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es stellt nicht den Behandlungsalltag in Deutschland dar, Patienten werden nach Vortherapie systemisch behandelt – laut dem klinischen Experten bei Vorliegen einer MSI-H/dMMR mit Pembrolizumab, alternativ mit FOLFIRI. Auch die NCCN Guideline empfiehlt BSC nur, wenn andere Möglichkeiten ausgeschöpft sind (22). 	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Eine orientierende Recherche nach Quellen in Leitlinien und einschlägigen Datenbanken ergab keine geeignete Studie, die einen Vergleich gegenüber Pembrolizumab erlauben würde. 	
AWG D Seite 21 ff, Zeilen 28 ff	<p>Anmerkung zur Population der Fragestellung auf der Vergleichsseite und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Gesamtpopulation der Studie von Zaanan nicht vollständig das Merkmal MSI-H/dMMR aufweisen könne und die Umsetzung der zVT in Frage gestellt wäre. Es wäre unklar, ob FOLFIRI die geeignete Option im Sinne der zVT darstellen würde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Suche nach FOLFIRI und der naive indirekte Vergleich von Pembrolizumab gegenüber FOLFIRI anhand der AGEO Studie von Zaanan et al. ist aus Sicht von MSD die bestverfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Teilanwendungsgebiet D. Das Vorgehen sollte trotz der bekannten Unsicherheiten entsprechend für die Nutzenbewertung akzeptiert werden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Im Zuge der G-BA Beratung führte die G-BA Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (21, 23). Es gibt keine verfügbare Evidenz bei Dünndarmkarzinomen mit MSI-H/dMMR, die mit Chemotherapie behandelt wurden.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenz bei Dünndarmkarzinomen sehr begrenzt. Die retrospektive AGEO Studie von Zaanan ist bislang die größte Studie bei Patienten mit Dünndarmkarzinomen (24). Patienten wurden entsprechend des Therapiealltages behandelt, es ist davon auszugehen, dass alle Patienten, die mit FOLFIRI behandelt wurden, auch entsprechend für diese Therapie geeignet waren. Der hohe Stellenwert von FOLFIRI im vorliegenden Anwendungsgebiet ist basierend auf der Niederschrift und der darin enthaltenden Expertenmeinung gegeben. Zusammenfassend sollten die Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert und für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
<p>Anwendungsgebiet E – Biliäre Karzinome</p>		

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>AWG E</p> <p>Seite 18, Zeilen 8ff.</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>In der G-BA Beratung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie als Best-Supportive-Care (BSC) benannt. Als BSC wird laut G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer klinischen Studie hält der G-BA auch eine Anwendung von systemischen anti-neoplastischen Therapien im Rahmen der Definition einer BSC mit dem Ziel einer Symptomkontrolle für sachgerecht (25). Mit der IQWiG Nutzenbewertung wurde die zVT für biliäre Karzinome in eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe geändert. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer 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>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p>Insgesamt werden folgende Arzneimitteltherapien im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) – Best-Supportive-Care <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</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 Änderung der zVT ist aus Sicht von MSD inhaltlich nachvollziehbar, weil eine antineoplastische Therapie auch aus Sicht von MSD als zweckmäßig erachtet wird. Jedoch ist es bedauerlich, dass Hersteller nicht mehr aktiv über Änderungen der zVT informiert werden. Die Aufnahme von Pemigatinib als neue Option als zVT überrascht nicht. Unter Berücksichtigung der anderen genannten Therapieoptionen FOLFOX und BSC hätte jedoch bereits zum Zeitpunkt der G-BA Beratung im März 2020 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt werden können.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde geändert. MSD hat zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Nutzenbewertung davon Kenntnis erlangt; dementsprechend finden sich keine Angaben zur nun gültigen zVT im Dossier. Im Bereich der Wettbewerbsverfahren gab es die Nutzenbewertung zu Pemigatinib, einer zielgerichteten Therapie bei Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement (26). Da es sich hierbei um ein Verfahren mit Orphan Drug Status handelt, gab es in diesem Verfahren keine Angaben zur zVT und damit keine öffentlich zugängliche Dokumentation aus der die Änderung der zVT im Anwendungsgebiet vor Dossiereinreichung abzuleiten gewesen wäre.</p>	<p>Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird im vorliegenden Beschluss der Wirkstoff Pemigatinib nicht als ein weiterer geeigneter Komparator erachtet. Hiermit wird den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren Rechnung getragen.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</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)
AWG E Seite 21, Zeilen 24 ff	<p>Anmerkung zur Population der Fragestellung auf der Vergleichsseite und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Gesamtpopulation der Studie ABC-06 wahrscheinlich nur zu einem geringen Anteil Tumore mit MSI-H/dMMR aufweisen und deshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung geeignet wäre. Zudem wäre unklar, inwieweit ASC+FOLFOX eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zVT darstellen würde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Zuge der G-BA Beratung führte die G-BA Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (23). Es gibt keine verfügbare Evidenz bei biliären Tumoren mit MSI-H/dMMR, die mit Chemotherapie behandelt wurden.</p> <p>Insgesamt ist die vorhandene Evidenz bei biliären Karzinomen nach Vortherapie begrenzt. Entsprechend der im Juli 2022 aktualisierten S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome kann als medikamentöse</p>	<p><u>Zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird im vorliegenden Beschluss der Wirkstoff Pemigatinib nicht als ein weiterer geeigneter Komparator erachtet. Hiermit wird den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren Rechnung getragen.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p> <p><u>Zum MSI-H/dMMR Tumorstatus:</u></p> <p>Pembrolizumab ist für Erwachsene zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, zugelassen.</p> <p>Entsprechend berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur die Kohorte K aus der Studie KEYNOTE 158, in die Patientinnen und Patienten mit dMMR/MSI H eingeschlossen wurden.</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>Zweitlinientherapie FOLFOX angeboten werden (27). Grundlage dieser Empfehlung ist wie auch die für den Vergleich gegenüber Pembrolizumab herangezogene Studie ABC-06. Die Studie zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 5,3 Monaten mit ASC auf 6,2 Monate ASC + FOLFOX und etablierte das Regime als Standardtherapie (28). Durch neue zielgerichtete Therapieoptionen wie Pemigatinib aber auch Pembrolizumab wird eine molekulare Charakterisierung der Tumorerkrankung empfohlen.</p> <p>Aus Sicht von MSD gibt es keinen Zweifel daran, dass für Patienten im Rahmen der Studie ABC-06 eine Therapie mit FOLFOX eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zVT darstellt. Das ergibt sich aus der Tatsache, dass sie die Einschlusskriterien der Studie erfüllten und rekrutiert wurden und Pemigatinib als Therapieoption zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht zur Verfügung stand. Das erklärt auch, weshalb der FGFR2-Status weder im Rahmen der ABC-06 Studie noch der KEYNOTE 158 erhoben wurde.</p> <p>Ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator von Pembrolizumab gegenüber FOLFOX anhand der ABC-06 Studie ist aus Sicht von MSD die bestverfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Teilanwendungsgebiet – obwohl der MSI Status bei den Patienten unbekannt ist. Das</p>	<p>Aufseiten der Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zum Vorliegen des MSI-H/dMMR Status vor.</p> <p>Der Stellenwert des MSI-H/dMMR Tumorstatus ist zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend bewertbar.</p> <p><u>Zur Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer 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 pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit</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)
	Vorgehen sollte trotz der bekannten Unsicherheiten entsprechend für die Nutzenbewertung akzeptiert werden.	einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Zudem liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Literaturverzeichnis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anhang A

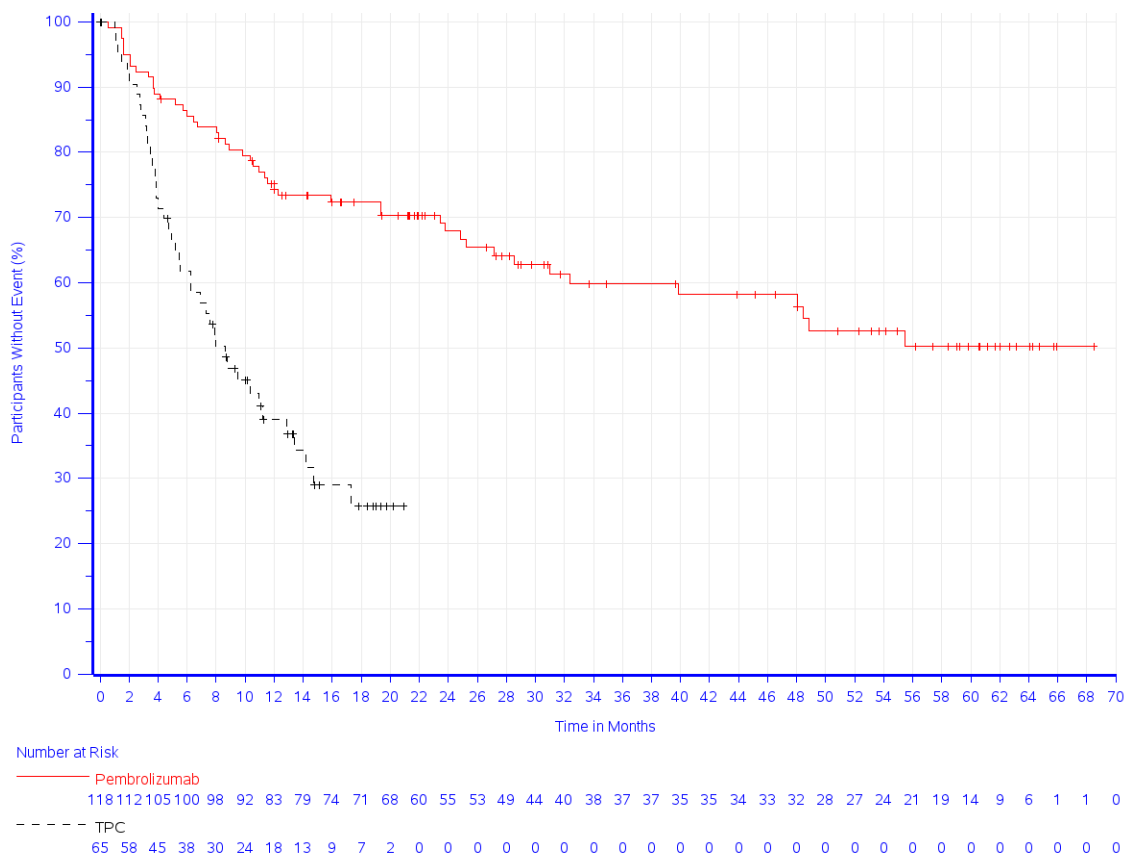
Teilanwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom

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

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

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

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



Pembrolizumab data taken from KN158 and Bellone et al. 2021; TPC data taken from Makker et al (2021) based on dMMR participants from the standard of care arm for protocol KN775
Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021), Overall survival

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

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

5.2 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist das zweite Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des biliären Karzinoms. Pembrolizumab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des nicht-resezierbarem oder metastasierten, biliären Karzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab</p> <table border="1" data-bbox="163 855 1355 1050"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine</td> <td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen. Bei Pat. im guten Allgemeinzustand gilt die Kombinationschemotherapie nach dem FOLFOX-Schema als Standard. 	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Keine	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
Keine	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt												

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 158, eine offene, einarmige Multikohortenstudie zur Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Pat. mit unterschiedlichen soliden Tumoren und Nachweis von MSI-H/dMMR. Die Kohorte beim biliären Karzinom umfasst 22 Pat. • Pembrolizumab führte zu einer Ansprechrate von 40%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,2 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,4 Monaten. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse der Kombinationschemotherapie mit FOLFOX. • Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab in KEYNOTE 158 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag in der Gesamtstudie bei 6,6%. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab für die Gesamtheit der Entitäten aus der Studie KEYNOTE 158 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>In der kleinen Subgruppe von Pat. mit biliärem Karzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist erheblich besser als unter der aktuell empfohlenen Zweitlinienchemotherapie-Kombination.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die cholangiozellulären Karzinome werden in den deutschen Leitlinien als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet [1, 2]. Sie sind hier der Oberbegriff für die Karzinome der intra- und extrahepatischen (perihiläre/Klatskin-Tumoren und distale) Gallengänge und der Gallenblase. Maligne biliäre Tumoren sind selten und machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus.</p> <p>In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann in Abhängigkeit vom Stadium, der Patientenselektion sowie dem Resektionsergebnis bei 20-50%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte die Therapie in der Regel multimodal erfolgen (insbesondere bei intrahepatischer Tumorlokalisation).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beim lokal fortgeschrittenen, biliären Karzinom wird zwischen resektablen und nicht-resektablen Tumoren differenziert. Unsere Ausführungen beziehen sich auf nicht-resektable und metastasierte, biliäre Karzinome.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination von Cisplatin / Gemcitabin, ergänzt durch eine symptom-orientierte, supportive Therapie [3]</p> <p>Für die Zweitlinientherapie stehen mehrere Optionen mit vergleichbaren Ergebnissen und vergleichbarem Evidenzlevel bei Pat. ohne prädiktive Marker für eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung [1, 2]. In der ABC-06 Studie [3] führte die Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU (mFOLFOX) bei 162 eingeschlossenen Patient*innen zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber aktiver Symptomkontrolle (ASC) (HR 0,69, p=0,031; medianes OS 6,2 versus 5,3 Monate; 12- und 6 Monats-Überlebensrate 50,6% und 25,9% versus 35,5% und 11,4%). Damit kann mFOLFOX als ein Standard in der Zweitlinientherapie gelten. Zu berücksichtigen ist, dass im Rahmen der ABC-06 Studie die Vorbehandlung mit Gemcitabin+Cisplatin in der Regel auf 6 Monate begrenzt stattgefunden hat. Zu den weiteren Empfehlungen gehören Zytostatika als Kombination oder in Monotherapie. Kombinationstherapien sind Irinotecan und Capecitabin [5], oder 5-FU und liposomales Irinotecan [6]. Wirksame Monotherapien sind 5-FU/Capecitabin oder Irinotecan [7].</p> <p>Eine biologische / molekulargenetische Differenzierung der Therapie des metastasierten, biliären Karzinoms fand bisher nicht regelhaft statt. Dieses Vorgehen hat sich in den letzten Monaten geändert [8]. Zugelassene zielgerichtete Therapien können mit Pemigatinib bei Nachweis von Fusionen des Fibroblast-growth-factor-receptor (FGFR) (10% der iCCAs) [9] oder mit Entrectinib bzw. Larotrectinib bei Genfusionen unter Beteiligung der <i>NTRK</i>-Gene (<i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i>) eingesetzt werden (<1% der CCAs)[10, 11]. Zu den Optionen mit Einsatz von Arzneimitteln im Off-Label-Use gehören Ivosidenib bei Nachweis von <i>IDH1</i>-Mutationen (14% der iCCAs) [12], Dabrafenib + Trametinib bei BRAF V600E mutierten biliären Karzinomen (ca. 2,5%, insbesondere intrahepatische biliäre Karzinome) [13] oder Trastuzumab + Pertuzumab bei HER-2-Überexpression (10-15%, insbesondere bei extrahepatischen Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen) [14].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch Patientinnen mit biliären Karzinomen ein [15]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Defekten der homologen DNS-Rekombination. MSI-H/dMMR wird bei bis zu 1-2% der Pat. mit biliären Karzinomen nachgewiesen.</p> <p>Daten zu Pembrolizumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiertem biliärem Karzinom nach mindestens einer Vortherapie in der palliativen Situation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴</th> <th>ÜLZ⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Marabelle et al., 2020 [16] Maio et al., 2022 [17] Dossier</td> <td>rezidiert / refraktär</td> <td>-</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>22</td> <td>40,9⁶</td> <td>4,2</td> <td>19,4</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵	Marabelle et al., 2020 [16] Maio et al., 2022 [17] Dossier	rezidiert / refraktär	-	Pembrolizumab	22	40,9 ⁶	4,2	19,4						
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵																
Marabelle et al., 2020 [16] Maio et al., 2022 [17] Dossier	rezidiert / refraktär	-	Pembrolizumab	22	40,9 ⁶	4,2	19,4																
<p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für neue Therapie;</p>																							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt, unter Berücksichtigung von Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement) und Best-Supportive-Care.</p> <p>Allerdings ist hier formal anzumerken, dass FGFR2-Fusionen fast nie bei Pat. mit MSI-H/dMMR vorkommen.</p>	<p>Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird im vorliegenden Beschluss der Wirkstoff Pemigatinib nicht als ein weiterer geeigneter Komparator erachtet. Hiermit wird den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren Rechnung getragen.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 158, eine internationale, Phase II-Multikohortenstudie. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16, 17]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für das Dossier war der 15. Oktober 2021.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von KEYNOTE 158 mit den Daten von ABC-06.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die Studie KEYNOTE 158, in der vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren eingeschlossen wurden.</p> <p><u>KEYNOTE 158</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine seit Februar 2016 laufende, multizentrische, offene, einarmige Phase II Studie.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten werden in der Studie mit Pembrolizumab entsprechend der Fachinformation behandelt. Für die Nutzenbewertung bildet der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom und MSI-H aus der Kohorte K (jeder fortgeschrittene Tumor (außer Kolorektalkarzinom) mit MSI-H) (N = 22).</p> <p>Neben dem primären Endpunkt Objektive Ansprechrate werden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Die Studie wird in 55 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.</p> <p><u>Vergleichsdaten</u></p> <p>Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Pembrolizumab verglichen werden könnten.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 vor.</p> <p><u>Studie ABC-06</u> Bei der Studie ABC-06 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliären Karzinom, die bereits eine Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin in der Erstlinie erhalten hatten, den Studienarmen ASC (Aktive Symptom Kontrolle) 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 pharmazeutische Unternehmer zieht ausschließlich den ASC + FOLFOX-Arm für den indirekten Vergleich heran (N = 81).</p> <p>Die Studie wurde in 20 Studienzentren in England durchgeführt.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden die sekundären Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrage, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktären, biliären Karzinomen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit liegt bei 19,4 Monaten, die Überlebensrate nach 54 Monaten bei 25,5%.</p>	<p>Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer 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 pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um Vergleiche ohne Brückenkompator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Zudem liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Endpunkt von KEYNOTE 158. Der Median lag bei 4,2 Monaten. Die Ansprechrate betrug 40,9%.</p>	<p>Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer 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 pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		um Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Zudem liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>In der Gesamtstudie KEYNOTE 158 mit 351 Pat. lag die Rate von Nebenwirkungen bei 64,7%, im CTCAE Grad 3/4 bei 12,0%. 3 Pat. verstarben an Myokarditis, Pneumonie bzw. Guillain-Barré-Syndrom. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Pruritus, Fatigue, Diarrhoe und Arthralgie, Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 6,6%.</p>	<p>Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer 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 pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber. Die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 werden ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. 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 Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1 [18].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: 3</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>In den letzten Jahren gab es endlich Fortschritte in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen, biliären Karzinoms nach Versagen einer systemischen Therapie in der sog. Zweitlinie gezeigt. Darüber hinaus setzten sich die Erkenntnisse der genetischen Heterogenität der biliären Karzinoms langsam in zielgerichtete Therapiestrategien um.</p> <p>MSI-H/dMMR wird nur bei einer kleinen Subgruppe der Pat. mit biliären Karzinomen nachgewiesen. Bei diesen Pat. sind die Ergebnisse aus KEYNOTE 158 beeindruckend. Eine mediane Überlebenszeit von >1,5 Jahren ist bisher mit fast keiner anderen Therapie gezeigt worden. Einzige Ausnahme ist Pemigatinib bei Pat. mit FGFR2-Fusionen.</p> <p>Im Kontext der Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs mit FOLFOX aus der ABC-06-Studie vor. Hier ist der Vorteil von Pembrolizumab beeindruckend. wurde. In den prospektiven Studien in der Zweitlinie mit Chemotherapie lag die mediane Überlebenszeit jeweils bei 6-8 Monaten. Dennoch ist ein solcher Vergleich schwierig, insbesondere weil die Relevanz des Biomarkers dMMR/MSI-H in ABC-06 nicht analysiert wurde.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von Pembrolizumab. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter FOLFOX in ABC-06 bei 69% lag.</p> <p>In der kleinen Subgruppe von Pat. mit biliärem Karzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist erheblich besser als unter der aktuell empfohlenen Zweitlinienchemotherapie-Kombination.</p>	

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juni 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0530LI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guideline/html/index.html>
3. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 8. April 2010;362(14):1273–81, 2021. [DOI:10.1056/NEJMoa0908721](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721)
4. 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 22:609-701, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
5. Zheng Y, Tu X, Zhao P et al.: A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. Br J Cancer 119:291-295, 2018. DOI: [10.1038/s41416-018-0138-2](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0138-2)
6. Yoo C, Kim IP, Kim I et al.: Liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine plus cisplatin (GemCis): Multicenter comparative randomized phase 2b study (NIFTY). ASCO Abstract 4006, 2021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4006
7. Brieau B, Dahan L, Rycke YD 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 121:3290–3297, 2015. [DOI:10.1002/cncr.29471](https://doi.org/10.1002/cncr.29471)
8. Verlingue L, Malka D, Allorant A et al.: Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. Eur J Cancer. 2017;87:122–30. [DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.013)
9. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al.: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21:671-684, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1
10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 378:731-739, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)

11. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
12. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al.: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21:796-807, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1)
13. Subbiah V, Lassen U, Élez E et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 21:1234-1243, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30321-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1)
14. Javle M, Borad MJ, Azad NS et al.: Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 22:1290-1300, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00336-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00336-3)
15. Le DT, Durham JN, Smith KN et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409–413, 2017. DOI: [10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733)
16. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 38:1-10, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105)
17. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L et al.: Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 33:929-938, 2022. DOI: [0.1016/j.annonc.2022.05.519](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519)
18. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-294-1>

5.3 Stellungnahme Professor Büttner

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

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

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Die effektive Immuntherapie dieser Tumoren nach sekundärem Progress bei Versagen der Erstlinientherapie adressiert einen besonderen „Medical Need“, da für die meisten der Patienten in der Systemerkrankung ihr Schicksal besiegelt ist und keine weiteren effektiven Therapien zur Verfügung stehen. Dies gilt insbesondere für Magenkarzinome, einschließlich der Karzinome des Gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die hinsichtlich Therapie, Epidemiologie und Histologie identisch zu Magenkarzinomen zu werten sind, ebenso auch für die biliären Karzinome und Dünndarmkarzinome, die typischerweise erst in den fortgeschrittenen Stadien III und IV diagnostiziert werden.</p> <p>2. Im Kölner Institut für Pathologie wurden in Zusammenarbeit mit Europäischen Konsortien sowohl die Rate von MSI-H Tumoren wie deren klinische Charakteristika in zahlreichen Publikationen gut dokumentiert (Quaas et al., 2022, Quaas et al., 2019, Quaas et al., 2021), so dass hierzu auch im Zusammenhang mit weiteren europäischen Studien gute Daten vorliegen. So rechnen wir mit etwa</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>7% MSI-H Kolonkarzinomen im Stadium IV, 5% MSI-H Magen- und Gallengangskarzinomen im Stadium III/IV und 20% MSI-H Dünndarmkarzinomen im Stadium IV. Dabei ist zu berücksichtigen, dass klinisch und epidemiologisch die GEJ Karzinome (Gastroösophageale Junction) den Magenkarzinomen zugerechnet werden, so dass diese in fast allen internationalen Publikationen auch zusammengefasst werden. Diese Methodik entspricht dem internationalen Standard. Die Primärdiagnose eines Magenkarzinoms im Stadium I/II ist eher selten, die des biliären- und Dünndarmkarzinoms in frühen Stadien I/II extrem selten, so dass hier die publizierten Inzidenzen an MSI-H Tumoren mit denen der fortgeschrittenen Stadien gleichgesetzt werden können.</p> <p>3. Die Rate an MSI-H Tumoren in fortgeschrittenen Tumorstadien ist generell häufig niedriger als die der Mikrosatelliten-stabilen (MSS) Tumoren, da wir bei lokal begrenzten Tumoren häufig noch von einer Kontrolle über das Immunsystem ausgehen. Dennoch sind die publizierten Raten signifikant und Prognose dieser Patienten schlecht. Der etwas geringeren Frequenz von MSI-H Tumoren in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV steht die epidemiologisch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zunehmende Frequenz gegenüber. Wir sehen in Europa zunehmend mehr MSI-H-Karzinome bei älteren Patienten, da die molekulare Grundlage dieser Tumoren (sporadische Methylierung des MLH1-Promotors) mit dem Alter vermehrt auftritt. Da gleichzeitig die allgemeine Lebenserwartung besser geworden ist (deutliche Verbesserung der Behandlungsoptionen kardialer oder vaskulärer Erkrankungen, u.a.) steigt die Notwendigkeit einer adäquaten onkologischen Behandlung in kurativer Intention insbesondere auch für ältere Patienten. Auswertungen der Keynote 062 Studie zeigen, dass MSI-H Magenkarzinome signifikant besser auf Pembrolizumab (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) ansprechen im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie, so dass bei MSI-H Karzinomen eine kurativ-intendierte Behandlungsstrategie heute die (zusätzliche) Gabe von Immuncheckpointinhibitoren wie Pembrolizumab beinhalten muss (Chao et al., 2021). Darüber hinaus hat eine gepoolte europäische Analyse von drei großen Kohorten große Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit MSI-H-Magenkarzinomen aufgedeckt, die jedoch auch mit einem 5-years overall survival von 34.7% bei Männern und 69,7% bei Frauen eine sehr schlechte bzw</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schlechte Prognose aufweisen, so dass hier mit der neuen Möglichkeit einer effizienten Immuntherapie in der Zweitlinie bei Tumorprogress ein deutlicher Zugewinn an Lebensjahren zu erwarten ist (Quaas et al., 2022). Bei Männern gibt es bei MSI-H und MSS Magenkarzinomen keinen messbaren Unterschied in 5-Jahres Überleben.</p> <p>4. Mittlerweile steht auch mit der Immunhistochemie der Mikrosatelliten Reparaturenzyme eine vergleichsweise kostengünstige und sehr zuverlässige Methode zu Bestimmung des dMMR/MSI-H Status zur Verfügung (Ruschoff et al., 2021). Wir erwarten, dass dadurch die Rate an diagnostizierten MSI-H Tumoren in Deutschland signifikant ansteigt und somit der gesamte therapeutische Nutzen und Zugewinn an Lebenszeit durch eine Immuntherapie auch erreicht werden kann. Dazu sind bei der Qualitätsinitiative Pathologie (QuiP) mittlerweile Instrumente zum Monitoring und zur Qualitätssicherung entwickelt worden, die allen diagnostisch tätigen Pathologen zur Verfügung stehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

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

5.4 Stellungnahme des vfa

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist u. a. zugelassen für Erwachsene 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. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Nutzenbewertung sollten Besonderheiten der Therapiesituationen berücksichtigen</p> <p>Durch die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtete Behandlung bieten sich für Patient:innen mit MSI-H bzw. dMMR Tumoren neue Therapieoptionen bei einem hohen ungedeckten medizinischer Bedarf. Dabei ist festzustellen, dass es sich bei dem zu bewertenden Anwendungsgebiet um eine besondere Therapiesituation handelt, die eines angemessenen Umgangs in der Studiendurchführung und Bewertung bedarf. Für die Durchführung von klinischen Studien werden daher Studiendesigns konzipiert und im Rahmen der Zulassung herangezogen, die solchen besonderen Therapiesituationen mit kleinen Patientengruppen gerecht werden. Hingegen zeigt die vorliegende</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung zugleich, dass im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung pauschale Bewertungsmaßstäbe für alle Therapiesituationen anleget werden. Nach Auffassung des vfa sollte die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Therapiesituation bzw. dafür konzipierten Studienkonzepte vorgenommen werden. Hier gilt es, einen angemessenen methodischen Umgang zu finden, der den Herausforderungen des medizinischen Fortschritts in der Präzisionsonkologie gerecht wird.</p>	
<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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Dezember 2022

von 15:15 Uhr bis 16:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Büttner

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

Herr Prof. Dr. Sehouli (nicht zugeschaltet)

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

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Hecker
Frau Stein

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

Frau Rämsch
Frau Wagenschieber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Knöhr
Herr Mehlig

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

Herr Dr. Schefe
Frau Dr. Lutter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes
Herr Dr. Lauenstein

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:15 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Müller, okay? – Herr Jantschak.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Frau Robert: Ja, danke!)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Frau Groß: Ja, vielen Dank!)

Herr Vervölgyi, haben Sie weitere Anmerkungen?

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 16:48 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-136-z Pembrolizumab

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

Pembrolizumab

[zur Behandlung des vorbehandelten nicht-resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms]

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:
- Pemigatinib: Beschluss am 7. Oktober 2021

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - nicht resezierbares oder metastasierendes [...] biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie
Pemigatinib L01EX20 Pemazyre	Pemazyre wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-136-z (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Systematische Reviews.....	5
3.2 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen.....	17

Abkürzungsverzeichnis

ABTC	Advanced biliary tract cancer
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CC	Cholangiocarcinoma
DCR	Disease controlled rate
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EGFR	epidermal growth factor receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GP	Gemcitabin+cisplatin
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LC	Local control
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall survival
PFS	Progression Free Survival
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung Erwachsener mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapielinie behandelt wurden.

- 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 *biliäres Karzinom* 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), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.09.2021 durchgeführt, die folgende am 16.02.2022. 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 800 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

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.1 Systematische Reviews

Ying J et al., 2019 [4].

Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data.

Fragestellung

to comprehensively evaluate the role of second-line treatment for advanced BTCs in terms of response, overall survival and toxicities.

Methodik

Population:

- refractory BTCs patients

Intervention/Komparator:

- combination therapy or single targeted/ toxic agent

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), disease controlled rate (DCR), 1-year overall survival (OS), and progression free survival (PFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- to April, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa quality assessment scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 38 cohorts from 32 studies were eligible for analysis: 23 prospective phase II trials and 9 retrospective studies. In total, data from 1391 patients were reported with median number of patients included in each cohort of 28.5 (range: 9–255)

Charakteristika der Population:

Baseline characteristics of 32 included trials for analysis.

Author	Patient enrolled	Type of study	First-line regimens	Second-line regimens	Median age	ORR, (events/total)	DCR, (events/total)	Median OS	Median PFS
Matsuyama et al. (2018)	27	P	GEM-S-1	GEM + DDP	71	1/27	17/27	6.5	3.3
Larsen et al. (2018)	50	P	GEM-platinum	GEM + CAP + CPT-11 + Bev	66	2/37	30/37	6.4	3.6
Ikeda et al. (2018)	20	P	GEM-based CT	Trametinib	61.5	0/20	13/20	NR	2.5
Kobayashi (2017)	41	P	GEM-based CT	GEM + S-1	65	4/41	19/41	7	2.6
Kim et al. (2017a)	30	P	GEM-based CT	DOC + SPI-1620	64	3/30	14/30	4.78	2.6
Kim et al. (2017b)	255	R	GEM-platinum	FU alone	60	3/255	111/255	6.5	1.8
	66			Fu-platinum	60	5/66	31/66	6.2	2.6
Jung et al. (2017)	40	P	GEM-platinum	CAP + DDP	60	4/40	19/40	6.3	2.3
Ikeda et al. (2017)	26	P	GEM	lenvatinib	64	3/26	22/26	7.4	3.2
Unselde et al. (2017)	13	R	platinum-containing CT	Nab-paclitaxel-based CT	NR	NR	11/13	9.2	7.1
Dodagoudar et al. (2016)	66	P	GEM-platinum	FOLFOX-4	52.5	16/66	39/66	7.6	3.9
Cereda et al. (2016)	29	P	GEM-platinum	CAP + MMC	65	1/29	11/29	8.1	2.3
	28			CAP	66	0/28	7/28	9.5	2.1
Hwang et al. (2015)	30	P	GEM-based CT	mFOLFOX3	63	2/28	14/28	4.4	1.6
Guion-Dusserre et al. (2015)	13	R	GEM-platinum	FOLFIRI + Bev	60	5/13	11/13	20	8
Bribeau et al. (2015)	64	R	GEM-platinum	FOLFIRI/XELIRI	NR	7/64	25/64	6.1	3.2
	38	R	GEM-platinum	LV5FU2 plus cisplatin	NR	5/38	23/38	7.1	2.6
	40	R	GEM-platinum	5-FU/CAP	NR	4/40	17/40	5.6	3.9
	21	R	GEM-platinum	FOLFOX/XELOX	NR	2/21	9/21	8.4	3.3
	10	R	GEM-platinum	Sunitinib	NR	1/10	6/10	6.8	4.6
He et al. (2014)	37	P	GEM-platinum	FOLFOX-4	57	8/37	23/37	6.9	3.1
Sasaki et al. (2013a)	60	R	GEM-based CT	GEM + DDP	68.5	1/60	35/60	6.7	3.5
Sasaki et al. (2013b)	13	P	GEM-based CT	Irinotecan	68	1/13	3/13	6.7	1.8
Yi et al. (2012)	56	P	GEM-based CT	Sunitinib	55	5/56	28/56	4.8	1.7
Sasaki et al. (2012)	22	P	GEM-based CT	S-1	71	5/22	11/22	13.5	5.4
Kobayashi et al. (2012)	55	R	GEM-based CT	S-1	69	2/55	21/55	6	2.3
Katayose et al. (2012)	11	R	GEM-based CT	S-1	NR	1/7	4/7	31	5.6
Kameda et al. (2012)	10	R	GEM	GEM + DDP	63	3/10	6/10	6.4	4
Buzzoni et al. (2010)	18	P	NR	Everolimus	60	1/18	10/18	NR	NR
Chiorean et al. (2012)	11	P	NR	DOC + erlotinib	NR	0/11	7/11	5.7	4
Lim et al. (2012)	50	P	GEM-based CT	Fu-based CT	57.3	2/50	11/50	5.6	2.2
Sasaki et al. (2011)	20	P	GEM-based CT	GEM-DDP	68	0/20	14/20	5.9	3.6
Oh et al. (2011)	32	P	5-Fu	GEM	60	2/29	8/29	4.1	1.6
Roth et al. (2011)	9	P	GEM-or FU-based CT	Imatinib	NR	0/9	NR	4.9	2.6
Pino et al. (2009)	35	R	GEM-based CT	CAP and Celecoxib	62	3/35	13/35	4.4	3.97
Costello et al. (2009)	20	P	NR	Bortezomib	NR	1/20	10/20	9.5	1.6
Sasaki et al. (2009)	16	P	GEM	S-1	73	3/16	7/16	8	5.5
Paule et al. (2007)	9	P	GEM-based CT	GEM + L-OHP + Cetuximab	NR	2/9	3/9	7	4

Abbreviations: GEMgemcitabine; DDPcisplatin; CAPcapecitabine; L-OHPoxaliplatin; CPT-11irinotecan; Fufluoropyrimidine; DOCdocetaxel; Bevbevacizumab; 5-FU ; 5-fluorouracil; FOLFOXoxaliplatin + 5-fu/Lv; MMCmitomycin C; ORRobjective response rate; DCRdisease controlled rate; OSoverall survival; PFSprogression-free survival; Rretrospective; Pprospective; CTchemotherapy; NRnot reported.

Qualität der Studien:

- In general, most of the included studies provided adequate outcome ascertainment, enrolled a representative sample of patients, and had an acceptable length of follow-up. As a result, methodological quality of these studies was fair.

Studienergebnisse:

- The weighted median PFS and OS for refractory BTCs received second-line therapy were 2.6 months and 6.5 months, respectively.
- Fluoropyrimidine-based, gemcitabine-based, or Taxanes-based chemotherapy was not superior to single targeted/toxic agent in terms of ORR.
- In addition, the pooled disease control rate (DCR) and 1-year overall survival (OS) of fluoropyrimidine-based chemotherapy was inferior to single targeted/toxic agent (DCR: 47% versus 60%, RR 0.78, 95%CI: 0.61–1.00, p=0.03; 1-year OS: 15% versus 29.6%, RR 0.90, 95%CI: 0.29-0.87, p=0.006), but not for GEM-based or taxanes-based chemotherapy.
- In addition, correlation analysis indicates that the best correlations were between median OS and median PFS for all cohorts (r=0.57; P=0.003).

Fazit der Autoren

With available clinical evidence for advanced BTCs patients, combination therapy is not superior to single targeted/toxic agent as salvage treatment for advanced BTCs in terms of ORR, DCR and 1-year OS, and fluoropyrimidine-based chemotherapy seems to be inferior to other second-line regimens. However, since the overall quantity and quality of data regarding second-line therapy is poor and considering the risk of bias in comparisons between observation studies. The reported results do not allow for definite conclusions. Thus, prospective randomized studies, definitively comparing the survival and treatment toxicity between combined therapy and mono-therapy, are strongly recommended.

3.2 Leitlinien

AWMF, 2021 [2] & [3].

*Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))*

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-
Leitlinie, Langversion 2.0.

Zielsetzung/Fragestellung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, des Cholangiokarzinoms und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Im Suchzeitraum vom 01.04.2011 bis 31.12.2018 wurde eine systematische Suche zur Identifikation der Leitlinien durchgeführt.
- Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabelle fand zwischen Oktober 2018 und Dezember 2019 statt.

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensstärke

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

Empfehlungen

Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

4.40.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumortherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.	
	starker Konsens	

Palliative Systemtherapie

4.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Valle 2010 [673], Okusaka 2010 [675], Valle 2014 [676], Park 2015 [677]	
	Konsens	

Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

4.43.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	
	Konsens	

4.44.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	
	Konsens	

4.45.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.	
	Konsens	

Für den Nutzen einer Zweitlinientherapie bei radiologisch progredienter Tumorerkrankung unter der Erstlinientherapie liegen Daten aus der ABC-06-Studie vor [679], die jedoch noch nicht als vollständige Publikation vorgelegt worden sind. Zusätzlich erfolgte im April 2021 die Zulassung für Pemigatinib für Tumore mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind (s.u.).

In der randomisierten Phase-III-Studie ABC-06 wurde ein modifiziertes FOLFOX-Regime gegen eine alleinige symptomorientierte Therapie verglichen und eine moderate Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 5,3 Monate auf 6,2 Monate mit Chemotherapie erreicht (HR: 0,69 (95% CI: 0,50; 0,97; p = 0,032) [679]. Grundsätzlich wurde der mögliche Nutzen einer Zweitlinientherapie im Vergleich zu einer alleinigen symptomorientierten Therapie auch in einer Metaanalyse mit mehr als 700 Patienten gezeigt [680]. Für Patienten mit Zweitlinientherapie betrug das mediane Gesamtüberleben 7 Monate bei einer Ansprechrate von 8%. In einer retrospektiven kanadischen Fallserie erhielten von 378 Patienten allerdings nur 25% eine Zweitlinientherapie. Als positive prognostische Faktoren ergaben sich in dieser Auswertung eine Kombinationschemotherapie sowie ein ECOG PS 0 – 1 [681]. Aus weiteren retrospektiven Fallserien ergibt sich auch ein Signal für eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin sowie einer Kombination dieser Substanzen mit Irinotecan oder Oxaliplatin [682]. Zusammengefasst zeigen jedoch alle diese Ergebnisse nur einen geringen Vorteil einer Systemtherapie für das Gesamtüberleben, so dass möglichst über klinische Studien dringend neue Therapieoptionen evaluiert werden sollten.

Die Zulassung von Pemigatinib beruht auf der einarmigen Phase II Studie FIGHT-202 [683]. Als primärer Endpunkt zeigten 38 von 107 Patienten (36%) ein Ansprechen auf die Tumorthherapie, davon 35 Patienten mit einer partiellen und 3 Patienten mit einer kompletten Remission. Die mediane Dauer des Therapieansprechens war 7,5 Monate (95% CI: 5,7; 14,5) [683].

Hinweis zu FGFR:

Genetische Veränderungen des Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) werden gehäuft bei Cholangiokarzinomen beschrieben [689], insbesondere Fusionsgene mit FGFR2 wurden zwischen 13% und 17% bei intrahepatischen CCA beschrieben [690, 691]. In einer einarmigen Phase-II-Studie mit 61 Patienten mit dem spezifischen FGFR-Inhibitor Infigratinib (BGJ398) konnte bei fortgeschrittener Erkrankung ein objektives Ansprechen bei 19% der Patienten mit FGFR2-Fusionen erreicht werden [692]. Weitere vielversprechende erste klinische Daten wurden z.B. auch für die Substanzen Derazantinib [693] oder Erdafitinib [694] vorgestellt. Pemigatinib wurde im April 2020 basierend auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie FIGHT-202 für Patienten mit CCA und FGFR2-Fusion zur Therapie in den USA bereits zugelassen [695]. Die Zulassung in Europa folgte im April 2021. Weitere Studien mit Medikamenten aus dieser Substanzgruppe rekrutieren derzeit Patienten in unterschiedlichen Therapielinien des CCA.

Alberta Health Service (AHS), 2019 [1].

Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

- What are the management recommendations for adult patients with localized and potentially resectable cancers of the biliary tree or gallbladder?
- What are the management recommendations for adult patients with unresectable or metastatic cancers of the biliary tree or gallbladder?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE from 1990 forward.

LoE/GoR

- The Working Group members formulate the guideline recommendations based on existing published guidelines and the evidence synthesized by the KMS blended with expert clinical experience and local context. They may decide to adopt the recommendations of another institution without any revisions, adapt the recommendations of another institution with revisions, or develop their own recommendations; this decision may be based on the guideline questions, as well as the volume, quality, relevance, and novelty of existing guidelines. Beginning in late 2019, ratings of the strength of the recommendations will be included in all newly developed or updated CPGs, to better align with the standards outlined by the Institute of

Medicine.2 These ratings take into consideration the description of known benefits and possible harms, the available evidence and confidence in the quality and consistency of this evidence, and a discussion of the role of clinical experience, values and opinions of the Working Group members. The strength of the recommendations is rated by the Working Group members according to the criteria in Table 6.

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> small RCTs phase II RCTs large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> prospective cohort studies post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> retrospective cohort studies case-control studies instrument validation studies (<i>note</i>: could be level III, based on size of population, methods)
V	<ul style="list-style-type: none"> studies without a control group case reports expert opinions review articles or narrative reviews Delphi studies cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

- This guideline was originally developed in March 2010. This guideline was revised in June 2011, October 2013, October 2016, and March 2019.
- The 2019 update did not necessitate a full literature review and focused on adjuvant therapy. Recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2019 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

Recommendations

- All patients without overt metastatic disease should be referred to a hepatobiliary surgeon or surgical oncologist for assessment of resectability.

Table 6. Recommendations for the Management of Patients with Adenocarcinoma of the Gallbladder or Cholangiocarcinoma.

Stage	Recommendations
<p>Localized and Potentially Resectable Disease</p>	<p>Adenocarcinoma of the Gallbladder:¹⁻⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> • If a gallbladder cancer is suspected pre-operatively, an attempt at laparoscopic resection is <u>contraindicated</u>. Refer patients to a hepatobiliary surgeon or surgical oncologist. • For patients with T_{1b-1a}N₀M₀ disease identified incidentally at pathologic review of the cholecystectomy specimen, no further therapy is necessary provided an "R₀" margin (microscopically negative) is achieved⁶⁻⁸. Resection of the laparoscopic port sites is recommended⁹⁻¹¹. • When an "R₀" (microscopically negative) margin is anticipated for T₂₋₃N₀M₀ disease, a hepatobiliary surgeon or surgical oncologist may consider a partial hepatectomy with periportal lymph node dissection. Consider a laparoscopy to exclude previously unrecognized peritoneal metastases before proceeding to laparotomy¹². The role of radical surgery is controversial for T_{1b} tumors. <p>Cholangiocarcinoma:¹³⁻¹⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assessment for resectability should precede instrumentation (e.g.: ERCP, PTC) and biopsy. • Resectability depends upon the extent of tumor within the biliary tree and hepatic parenchyma as well as the absence of invasion into the vasculature, unilateral hepatic lobar atrophy with contralateral extension of disease into the segmental bile ducts, regional lymphadenopathy, and metastatic disease. • For tumors that involve the confluence of the bile ducts, an "R₀" resection involves excision of the tumor, regional lymphadenectomy, cholecystectomy, and (often) partial hepatectomy (possibly to include the caudate lobe). • When an "R₀" (microscopically negative) margin is anticipated, lesions distal to the cystic duct require a pancreaticoduodenectomy. <p>Multidisciplinary assessment by hepatology, radiology, and hepatobiliary surgery is crucial. Patients who are poor candidates for surgical resection may be offered locoregional therapy or other approaches.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The BILCAP trial demonstrated an improvement in overall survival (OS) in the per protocol analysis for patients randomized to 8 cycles of capecitabine versus observation after complete resection of cholangiocarcinoma or gallbladder, median OS was 53 months for Capecitabine and 36 months for Observation, HR 0.75 (95%CI 0.58- 0.97; p = 0.028). In this trial, patients with ECOG PS ≤2, were randomized 1:1 to Capecitabine (1250 mg/m² D1-14 every 21 days, for 8 cycles) or observation [n=447, resection margins: R0 in 279 (62%) and R1 in 168 (38%); 207 (46%) were node-negative. In the intent to treat population, there was a clinically relevant improvement in OS (median OS 51 months with capecitabine versus 36 months for observation, HR 0.80, CI_{95%} 0.63-1.04; p = 0.097). Sensitivity analyses with adjustment for nodal status, grade of disease and gender indicated HR 0.71 (95%CI 0.55 -0.92 p < 0.01)^{16,17}. The dose of capecitabine may be determined by institutional and regional practices.
<p>Unresectable or Metastatic Disease</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Offer palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life. Once resection has been deemed impossible, relieve biliary obstruction (if possible) by stent placement via either ERCP or PTC. In certain circumstances, radiotherapy or palliative surgery may be considered. • Tissue diagnosis is important to confirm the histology and for potential involvement in clinical trials. Patients with adenocarcinoma of the gallbladder, cholangiocarcinoma, and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma are treated similarly, although the prognosis may vary according to the subtype. • In patients with adequate biliary drainage, acceptable liver and kidney function, and a reasonable performance status (ECOG ≤ 2), the administration of up to eight twenty-one day cycles of Cisplatin 25 mg/m² IV and Gemcitabine 1,000 mg/m² IV on days one and eight prolongs progression-free survival from 6.5 months to 8.4 months (HR 0.72, CI_{95%} 0.57-0.90, p = 0.003) and overall survival from 8.3 months to 11.7 months (HR 0.70, CI_{95%} 0.54-0.89, p = 0.002) when compared to Gemcitabine alone¹⁸.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2022) am 16.02.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees
3	(cholangiocarcinoma*):ti,ab,kw
4	(cholangiocellular OR klatskin* OR gallbladder OR "gall bladder" OR (bile NEXT duct*) OR (biliary NEXT duct*) OR "biliary tract"):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	#6 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 16.02.2022 ^{1,2}

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

² Recherche in New PubMed gültig ab 18.05.2020

#	Suchfrage
	system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.02.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]

#	Suchfrage
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 16.02.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Service (AHS)**. Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 16.02.2022]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-010, Version 5). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf>.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 16.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Leitlinienreport Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 16.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Leitlinienreport_2.0.pdf.
 4. **Ying J, Chen J**. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: a comprehensive meta-analysis of published data. Crit Rev Oncol Hematol 2019;139:134-142.
-
- [A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al**. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. BMC 2021; 10:39. <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;75:40-6. <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