

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Pembrolizumab

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
B.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung.....	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
2.2	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	33

5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. Büttner, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln (AÖR)	71
5.3	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	79
5.4	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	85
D.	Anlagen	101
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	101
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	122

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 „Dünndarmkarzinom 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 „Dünndarmkarzinom 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 „Dünndarmkarzinom 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 Dünndarmkarzinom 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 Dünndarmkarzinom 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 kein weiterer Wirkstoff zugelassen.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen vor.
- 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.

Vor dem Hintergrund der Angaben im European Public Assessment Report (EPAR)² geht der G-BA davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet Dünndarmkarzinome ausschließlich mit Adenokarzinom-Histologie adressiert werden.

Zudem wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. keine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.

Im Ergebnis der systematischen Literaturrecherche ist festzustellen, dass die Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist.

Vor diesem Hintergrund wurde ergänzend die Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in die Evidenzsynopse eingeschlossen, da keine höherwertigeren Leitlinien bezüglich der Methodik der Leitlinienerstellung vorliegen*. Zudem wurde ein klinischer Experte zu Behandlungsoptionen und zum Behandlungsstandard in der Versorgungsrealität befragt. Die wesentlichen Aussagen des klinischen Experten werden in den folgenden Erläuterungen angegeben.

Laut Leitlinie des NCCN kommt für Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem Adenokarzinom des Dünndarms mit MSI-H/dMMR eine Behandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), nab-Paclitaxel, Pembrolizumab, Nivolumab ± Ipilimumab, sowie eine Best-Supportive-Care alleine in Betracht. Für Patientinnen und Patienten, die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind wird der Austausch des Therapieregimes FOLFIRI mit Irinotecan als Monotherapie empfohlen.

Der klinische Experte spricht sich grundsätzlich ebenfalls für den Einsatz des Therapieregimes FOLFIRI bei Patientinnen und Patienten mit vorbehandelten nicht-resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinomen des Dünndarms bzw. bei älteren Patienten für eine Monotherapie mit Irinotecan aus. Bei unfitten Patienten oder Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie ablehnen, kommt laut klinischem Experten zudem eine Best-Supportive-Care in Frage.

Für die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms sind neben Pembrolizumab keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

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

² European Assessment Report (EPAR) Keytruda (Pembrolizumab); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 24 March 2022, EMA/224161/2022; Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109.

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI),
- Irinotecan,
- nab-Paclitaxel,
- Nivolumab ± Ipilimumab,
- sowie eine Best-Supportive-Care alleine.

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

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).

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

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 Dünndarmkarzinom und MSI-H aus der Kohorte K (jeder fortgeschrittene Tumor (außer Kolorektalkarzinom) mit MSI-H) (N = 27).

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

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

Vergleichsdaten

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

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 (AGEO) vor.

Studie Zaanan 2011

Bei der Studie Zaanan 2011 handelt es sich um eine retrospektive Studie der Association des Gastroentérologues Oncologues (AGEO)-Studiengruppe. Diese Studiengruppe hatte zuvor bereits anhand von Patientenakten 93 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Dünndarms untersucht, die eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Folinsäure allein oder in Kombination mit Irinotecan, Cisplatin oder Oxaliplatin zwischen November 1996 und Februar 2008 in Erstlinie erhalten hatten. 51 dieser Patientinnen und Patienten erhielten eine Chemotherapie in der Zweitlinie. In der Studie Zaanan 2011 wurden diejenigen dieser Patientinnen und Patienten untersucht, die als Zweitlinientherapie 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) erhalten hatten. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor. Das Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von FOLFIRI als Zweitlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Dünndarms. Der pharmazeutische Unternehmer verwendet für den Vergleich einzelner Arme auf der Vergleichsseite die Daten der Gesamtpopulation mit FOLFIRI-Therapie aus der Studie Zaanan 2011 (N = 28).

Die Studie wurde in 13 Studienzentren in Frankreich durchgeführt.

Bewertung:

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

MSI-H/dMMR Tumorstatus

Pembrolizumab ist für Erwachsene 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, 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 einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 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.

Bei dem 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 Dünndarmkarzinom 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 Dünndarmkarzinoms 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 Zaanan 2011 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 vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation könnte auch außerhalb dieses Bereichs liegen. Dies ist insbesondere durch die Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis in Verbindung mit den darauf übertragenen Anteilswerten bedingt.

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 Dünndarmkarzinom 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 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.

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)	Behandlungstagen/ 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 ³				
Best-Supportive-Care ⁴	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				

³ Im Rahmen einer klinischen Studie werden neben BSC außerdem die folgenden Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: 5-Fluorouracil + Folsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab. Die genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht im Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³					
Best-Supportive-Care ⁴	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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³					
Best-Supportive-Care ⁴	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: 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.

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 26. 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 27. 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
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: Dünndarmkarzinom 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 19. Januar 2023 (BAnz AT 10.02.2023 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 Magenkarzinoms 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 23.02.2023 B1

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 Dünndarmkarzinom 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 Dünndarmkarzinom 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:⁵

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom 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.

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-78) 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 Dünndarmkarzinom 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. 40 – 380 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 Dünndarmkarzinom 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 Dünndarmkarzinom 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 ⁶	
Best-Supportive-Care ⁷	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
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 - 17,4	870 € - 1 740 €

⁶ Im Rahmen einer klinischen Studie werden neben BSC außerdem die folgenden Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab. Die genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht im Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

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

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-resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinoms 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 Dünndarmkarzinom 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 Internetseite des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 23. Februar 2023
BAnz AT 23.02.2023 B1
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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: Dünndarmkarzinom 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 19. Januar 2023 (BAnz AT 10.02.2023 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 Magenkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

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 Dünndarmkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom 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 Dünndarmkarzinom 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.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

→: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom 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. 40 bis 380 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 Dünndarmkarzinom 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.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-78), sofern nicht anders indiziert.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom 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 Maßgabe²

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
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 – 17,4	870 € – 1 740 €

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-resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinoms 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 Dünndarmkarzinom 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

² Im Rahmen einer klinischen Studie werden neben BSC außerdem die folgenden Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: 5-Fluorouracil + Folsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab. Die genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht im Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

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

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: Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder dMMR, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Dünndarmkarzinom (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-841)

Modul 1

(PDF 1,26 MB)

Modul 2

(PDF 629,80 kB)

Modul 3

(PDF 1,25 MB)

Modul 4D

(PDF 3,45 MB)

Modul 4D Anhang 4G

(PDF 353,60 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,21 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/859/>

01.11.2022 - Seite 1 von 4

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

- nicht resezierbares oder metastasierendes [...] Dünndarm- [...] 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 Dünndarmkarzinom 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:

Vor dem Hintergrund der Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) geht der G-BA davon aus, dass von der Zulassung ausschließlich Dünndarmadenokarzinome umfasst sind.

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

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI),
- Irinotecan,
- nab-Paclitaxel,
- Nivolumab ± Ipilimumab,

sowie eine Best-Supportive-Care alleine.

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

Stand der Information: Juli 2022

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

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 542,86 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/859/>

01.11.2022 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

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

Stellungnahme abgeben

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

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

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

Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2022-08-01-D-841*). 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

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Dezember 2022 um 15:15 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
Prof. Dr. Büttner, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln (AÖR)	21.11.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.11.2022
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - verfristet	23.11.2022

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. Dr. Büttner, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln (AÖR)						
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 Dünndarmkarzinoms 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 einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 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 dem 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 Dünndarmkarzinom 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</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendung des Evidenzkriteriums im vorliegenden Nutzendossier handelt es sich vielmehr um eine konzeptionelle Beschreibung von Seiten MSD. Dieses Kriterium würde in Situationen Anwendung finden in denen beispielsweise bei der Suche nach weiteren Untersuchungen für die zVT zum einen eine hochwertige Phase-III-Zulassungsstudie und zum anderen eine retrospektive Auswertung von Patientenakten identifiziert werden würde. In diesem Fall würde die Phase-III-Zulassungsstudie selbstredend bevorzugt werden.</p>	
<p>AWG B S. I.11, Zeilen 7 - 10</p>	<p>Teilanwendungsgebiete B, C, D, E Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass keine Angaben zu Patienten und Patientinnen der potenziell relevanten Kohorte L (chinesische Patientinnen und Patienten) der Studie KEYNOTE 158 gemacht wurden. Es schränkt aber zugleich ein, dass die Informationen aus den Zulassungsunterlagen darauf hinweisen, dass Kohorte L zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine oder nur eine kleine Anzahl an potenziell relevanten Patienten und Patientinnen enthält. Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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>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	Anmerkung: Das IQWiG merkt an: „Der Studienpool des pU ist unvollständig, da er auf Interventionsseite lediglich die Studie KEYNOTE 158 einschließt, die Studie NCT02899793, in die 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie eingeschlossen und mit Pembrolizumab behandelt wurden, jedoch nicht berücksichtigt.“ „Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der Intervention wurde zusätzlich zur Studie KEYNOTE 158 die Studie NCT02899793 identifiziert. Der pU schließt die Studie NCT02899793 aus mit der Begründung, dass das Kriterium der Population nicht erfüllt sei. Die Gesamtpopulation der Studie NCT02899793 besteht aus 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab gemäß Fachinformation. Alle Patientinnen hatten zuvor eine platinbasierte Therapie erhalten. Der Ausschluss dieser Studie ist daher nicht nachvollziehbar.“	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)
	<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 Ansprechraten 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.“ Vorgeschlagene Änderung: Die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der TAGS ist nachvollziehbar und liefert die bestmögliche Evidenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und der erforderlichen Analysen gemäß Dossier-Vorgaben. Begründung:</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 1171 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.								

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>	<p><u>Zum MSI-H/dMMR Tumorstatus</u></p> <p>Pembrolizumab ist für Erwachsene 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, 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>

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><u>Zur Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 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 dem 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.</p>
Anwendungsgebiet E – Biliäre Karzinome		

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 18, Zeilen 8ff.	<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 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>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>	

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>	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>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>	

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)
	Vorgehen sollte trotz der bekannten Unsicherheiten entsprechend für die Nutzenbewertung akzeptiert werden.	

Literaturverzeichnis

1. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3219-26.
2. Busch E, Ahadova A, Kosmalla K, Bohaumilitzky L, Pfuderer PL, Ballhausen A, et al. Beta-2-microglobulin Mutations Are Linked to a Distinct Metastatic Pattern and a Favorable Outcome in Microsatellite-Unstable Stage IV Gastrointestinal Cancers. *Front Oncol.* 2021;11:669774.
3. Hirsch D, Gaiser T, Merx K, Weingaertner S, Forster M, Hendricks A, et al. Clinical responses to PD-1 inhibition and their molecular characterization in six patients with mismatch repair-deficient metastatic cancer of the digestive system. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(1):263-73.
4. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-13.
5. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-20.
6. Pietrantonio F, Loupakis F, Randon G, Raimondi A, Salati M, Trapani D, et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden. *Oncologist.* 2020;25(9):803-9.

7. Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncology*. 2022;8(10):1456-65.
8. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207-18.
9. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):895-902.
10. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
11. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-26.
12. Pedersen KS, Foster NR, Overman MJ, Boland PM, Kim SS, Arrambide KA, et al. ZEBRA: A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Small-Bowel Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(13):3641-8.
13. Snow T, Swaminathan A, Snider J, Schrock AB, Li G, Alexander BM, et al. Characteristics and outcomes of real-world (RW) patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors treated with pembrolizumab monotherapy (P) after FDA approval. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):3060.
14. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res*. 2020;26(9):2124-30.
15. Bellone S, Roque DM, Siegel ER, Buza N, Hui P, Bonazzoli E, et al. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer*. 2022;128(6):1206-18.
16. Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab)2022
17.11.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5518/2022-07-07_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-755_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Lenvatinib)2022 17.11.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5519/2022-07-07_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-759_BAnz.pdf.

18. Sharp MSD, Dohme Gmb H. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.

19. Servier Deutschland Gmb H. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. Stand: 02.10.2019/03.05.2022. 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

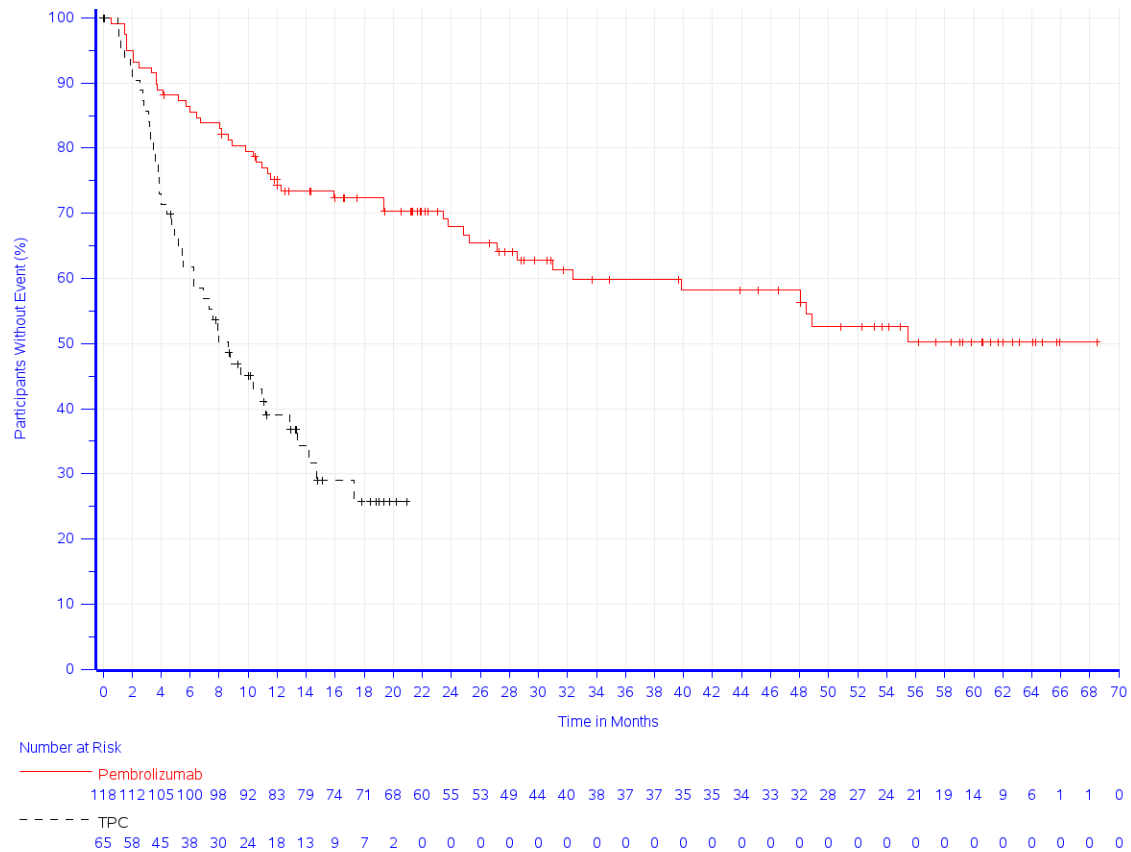
Teilanwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom

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 von Prof. Dr. Büttner, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln (AÖR)

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.

5.3 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (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 Dünndarmkarzinom 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</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>herangezogen, die solchen besonderen Therapiesituationen mit kleinen Patientengruppen gerecht werden. Hingegen zeigt die vorliegende Nutzenbewertung zugleich, dass im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung pauschale Bewertungsmaßstäbe für alle Therapiesituationen angelegt 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</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)
zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
<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 üblicherweise 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-</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)
Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab, Dünndarmkarzinom
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 erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Dünndarmkarzinoms. 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><i>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab</i></p> <table border="1" data-bbox="163 906 1375 1104"> <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 dem aktuellen Vorgehen. 	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 Dünndarmkarzinom umfasst 27 Pat. • Pembrolizumab führte zu einer Ansprechrate von 55,6%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 23,4 Monaten und einer Überlebensrate nach 54 Monaten von 62,7%. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse einer Kombinationschemotherapie mit FOLFIRI. • 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 Dünndarmkarzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als unter der Zweitlinienchemotherapie-Kombination mit FOLFIRI.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Im Dünndarm können sich Malignome unterschiedlicher Histologien wie Neuroendokrine Tumore, Gastrointestinale Stromatumore (GIST), maligne Lymphome u. a. manifestieren. Wir beziehen uns hier auf die Adenokarzinome des Dünndarms. Adenokarzinome des Dünndarms machen weniger als 2% aller Tumore im Gastrointestinaltrakt aus. Etwas 50% der Adenokarzinome des Dünndarms sind im Duodenum, jeweils 20-30% in Jejunum und Ileum lokalisiert. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 65-70 Jahren [1].</p> <p>Ein besonders hohes Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms des Dünndarms haben Pat. mit hereditärer Prädisposition, insbesondere beim Lynch-Syndrom oder FAP.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl.									
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Aktuelle, evidenzbasierte Leitlinien zur systemischen Therapie des Adenokarzinoms des Dünndarms liegen für Deutschland nicht vor. Als Quellen können die französische Leitlinie [2] und die NCCN Guidelines [3] herangezogen werden.</p> <p>Die Empfehlungen zur systemischen Therapie orientieren sich vor allem an den Erfahrungen des kolorektalen Karzinoms mit Einsatz von Fluoropyrimidinen, Platinderivaten und Irinotecan, entweder in Kombinationen oder als Monotherapie. Diese Arzneimittel bilden auch den Hintergrund für den Einsatz systemischer Therapie nach zytostatischer Vorbehandlung.</p> <p>Eine Empfehlung ist die Kombination von 5-FU und Irinotecan im FOLFIRI-Protokoll. Eine retrospektive Analyse aus den Jahren 1996 – 2008 bei 28 Pat. zeigte eine Ansprechrate 20%, ein medianes PFÜ von 3,2 Monaten und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 10,5 Monaten [4].</p> <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 Dünndarmkarzinomen ein [5]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Defekten der homologen DNS-Rekombination. Die Inzidenz von Pat. mit MSI-H/dMMR wird etwa im Bereich der Inzidenz von Pat. mit kolorektalen Karzinomen geschätzt, d. h. 10-20% im metastasierten Stadium.</p> <p>Daten zu Pembrolizumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Dünndarmkarzinom nach mindestens einer Vortherapie in der palliativen Situation</i></p>								Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵		

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Marabelle et al., 2020 [6]	rezidiert / refraktär	-	Pembrolizumab	27	55,6 ⁶	23,4	n.e.		
Maio et al., 2022 [7]									
Dossier									
¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für neue Therapie;									

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 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel sowie Nivolumab ± Ipilimumab, und Best Supportive Care.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<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 [5, 6]. 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 aus der retrospektiven AGEO-Studie zur Wirksamkeit von FOLFIRI [4].</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> <p>Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine seit Februar 2016 laufende, multizentrische, offene, einarmige Phase II Studie.</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>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 Dünndarmkarzinom und MSI-H aus der Kohorte K (jeder fortgeschrittene Tumor (außer Kolorektalkarzinom) mit MSI-H) (N = 27).</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> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 (AGEO) vor.</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>Studie Zaanan 2011</u></p> <p>Bei der Studie Zaanan 2011 handelt es sich um eine retrospektive Studie der Association des Gastroentérologues Oncologues (AGEO)-Studiengruppe. Diese Studiengruppe hatte zuvor bereits anhand von Patientenakten 93 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Dünndarms untersucht, die eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Folinsäure allein oder in Kombination mit Irinotecan, Cisplatin oder Oxaliplatin zwischen November 1996 und Februar 2008 in Erstlinie erhalten hatten. 51 dieser Patientinnen und Patienten erhielten eine Chemotherapie in der Zweitlinie. In der Studie Zaanan 2011 wurden diejenigen dieser Patientinnen und Patienten untersucht, die als Zweitlinientherapie 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) erhalten hatten. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor. Das Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von FOLFIRI als Zweitlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Dünndarms. Der pharmazeutische Unternehmer verwendet für den Vergleich einzelner Arme auf der Vergleichsseite die Daten der Gesamtpopulation mit FOLFIRI-Therapie aus der Studie Zaanan 2011 (N = 28).</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)
		Die Studie wurde in 13 Studienzentren in Frankreich durchgeführt.
	<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 war zum letzten Datenschnitt nicht erreicht, die Überlebensrate nach 54 Monaten lag bei 62,7%.</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 einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 für die Endpunkte Gesamtmortalität und Objektive Ansprechrage 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 dem vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne</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)
		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. 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 23,4 Monaten. Die Ansprechrate betrug 55,6%.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 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 dem 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</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)
		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 einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 für die Endpunkte Gesamtmortalität und Objektive Ansprechrates 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 dem vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleich einzelner Arme handelt es sich um Vergleiche ohne Brückenkomparator und ohne</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)
		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 einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 für die Endpunkte Gesamtmortalität und Objektive Ansprechrage 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 dem 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.
	<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. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: 3</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das Adenokarzinom des Dünndarmkarzinoms ist ein „Stiefkind“. Konzepte der Therapie orientieren sich am Adenokarzinom von Kolon und Rektum. Daten aussagekräftiger randomisierter Studien fehlen. Empfehlungen stützen sich auf retrospektive Untersuchungen.</p> <p>MSI-H/dMMR wird nur bei einer Subgruppe von Pat. mit Adenokarzinom des Dünndarms nachgewiesen. Besonders zu beachten sind Pat. mit hereditärer Belastung, v. a. Pat. mit Lynch-Syndrom.</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 Dünndarmkarzinom 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 FOLFIRI aus der retrospektiven Studie AGEO vor. Hier ist der Vorteil von Pembrolizumab beeindruckend. Hier kann noch angemerkt werden, dass die Subgruppe von MSI-H/dMMR-Pat. beim kolorektalen Karzinom tendenziell schlechtere Ansprechraten auf Chemotherapie als die Gesamtgruppe hat (KEYNOTE-177). Damit wäre der Unterschied zugunsten von Pembrolizumab noch deutlicher.</p> <p>Dennoch ist ein solcher Vergleich schwierig. Kritikpunkte sind die retrospektive Datenerhebung, der Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 1996 und 2008 und das Fehlen von Daten zu MSI-H/dMMR in ABC-06.</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 AGEO bei 48% lag.</p> <p>In der kleinen Subgruppe von Pat. mit Dünndarmkarzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als unter der Zweitlinienchemotherapie-Kombination mit FOLFIRI.</p>	

Literaturverzeichnis

1. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC17_G-ICD-10-C17-Duendarmkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf
2. Locher C, Batumona B, Afchain P et al.: Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis 50:15-19, 2018. DOI: [10.1016/j.dld.2017.09.123](https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.09.123)
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf
4. Zaanan A, Gauthier M, Malka D 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 117:1422-1428, 2011. DOI: [10.1002/cncr.25614](https://doi.org/10.1002/cncr.25614)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-294-1>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab

(D-838; D-839; D-840; D-841; D-842)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
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 Defekt; 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: 2020-B-408 Pembrolizumab

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

Pembrolizumab

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

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

Es liegen keine vor.

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	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - nicht resezierbares oder metastasierendes [...] Dünndarm- [...] Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie
	Es ist kein Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-408 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews.....	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	26
Referenzen.....	29

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CBC	complete blood count
CEA	carcinoembryonic antigen
CRC	colorectal carcinoma
CT	computed tomography
DA	duodenal adenocarcinoma
dMMR	deficient mismatch repair
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EGD	esophagogastroduodenoscopy
EUS	endosonography
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IAA	intestinal type ampullary adenocarcinoma
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MCBS	magnitude of clinical benefit scale
MMR	mismatch repair
MRI	magnetic resonance imaging
MSI-H	microsatellite instability-high
MSS	microsatellite stable
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	overall survival
PET/CT	positron emission tomography – computed tomography
pMMR	proficient mismatch repair
RCT	randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
RT	radiation therapy

SBA	small bowel adenocarcinoma
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	systematic review
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinoms bei Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Therapie bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Dünndarmkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 591 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Nishikawa Y et al., 2020 [3].

Chemotherapy for patients with unresectable or metastatic small bowel adenocarcinoma: a systematic review.

Fragestellung

The aim of this systematic review was to assess the efficacy and safety of chemotherapy for patients with unresectable or metastatic SBA.

Methodik

Population:

- patients diagnosed histologically as advanced SBA (unresectable or metastatic SBA)
- age > 18 years
- no restriction regarding sex, ethnicity, or socioeconomic status
- exclusion of studies including only adenocarcinoma of the ampulla of Vater

Intervention:

- chemotherapy

Komparator:

Not reported

Endpunkte:

- tumor response, survival time, or toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- to September 29, 2018
- included study types: RCTs, nonrandomized, or observational studies

Qualitätsbewertung der Studien:

ROBINS-I (no RCTs could have been included)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- RCTs could not have been included in this review
- 7 prospective single-arm Phase II studies

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

References	Country	Number of centers	Number of patients	Median follow up period (month) (range)	Median age (years old) (range)	Sex (male/female)	Regimen	Primary endpoint	Unresectable (Locally advanced/metastatic) (n)	Prior adjuvant chemotherapy (n)
1st line systemic chemotherapy										
Gibson et al. [10]	USA	multi-institutional	Total 38 eligible, 36 evaluable for response, [duodenum 17, jejunum 12, Ileum 5, (ampullary) 4]	NR	63 (38–80)	(27/11)	FAM	NR	36	NR
Overman et al. [11]	USA	1	Total 30 (duodenum 7, jejunum 8, Ileum 3, (ampullary) 12)	14	62 (41–79)	(18/12)	CAPOX	Overall response rate	30 (5/25)	2 (5-FU), 2 (FU with concurrent radiation)
Xiang et al. [12]	China	3	Total 33, [duodenum 26, jejunum 7 (J+I), Ileum 7 (J+I), (ampullary) 0]	16.5 (3–45)	57 (32–76)	(23/10)	FOLFOX	Overall response rate and safety	33 (4/29)	3 (cisplatin/FU: n=2, FU/LV: n=1)
Horimatsu et al. [13]	Japan	12	Total 24, [duodenum 14, jejunum 10, Ileum 0, (ampullary) 0]	14.7 (3.7–40.3)	63 (31–79)	(18/6)	mFOLFOX6	1-year progression-free survival	24 (2/22)	0
Gulhati et al. [14]	USA	1	Total 30, (duodenum 18, jejunum + Ileum 5, (ampullary) 7)	25.9 (NR)	63 (33–78)	(13/17)	CAPOX + BV	6-months progression-free survival	30 (0/30)	NR (accepted)
McWilliams et al. [15]	USA	15	Total 33 (duodenum 19, jejunum 10, Ileum 3, cannot discern 1, (ampullary) 0]	NR	64 (41–77)	(24/9)	CAPIRINOX*	The percentage of patients with a confirmed tumor response	33	2 (accepted)

Table 1 (continued)

References	Country	Number of centers	Number of patients	Median follow up period (month) (range)	Median age (years old) (range)	Sex (male/female)	Regimen	Primary endpoint	Unresectable (Locally advanced/metastatic) (n)	Prior adjuvant chemotherapy (n)
2nd or further line systemic chemotherapy										
Overman et al. [16]	USA	1	Total 13 (duodenum 4, ileum or jejunum 9), and 21 patients with CIMP-high CRC. Among 13 patients, 10 were assessable ^a	NR	58 (40–76)	(6/7)	Nab-paclitaxel	Response rate (as per RECIST version 1.1)	13 (0/13)	Median number of prior lines 2 (range 1–7): fluoropyrimidine and oxaliplatin

All included studies were Phase II single arm studies. Horimatsu et al. reported there were patients who received prior surgery (six primary resection and seven bypass), and subsequent chemotherapy (12). Other studies did not record the number of patients treated with prior surgery or subsequent chemotherapy. As for recurrent cases, there were zero case in Overman (2006) and three cases in Horimatsu (2017). Other studies did not record the number of recurrent patients

NR not recorded, FAM 5-fluorouracil, Adriamycin, and mitomycin-C, CAPOX capecitabine and oxaliplatin, FOLFOX folic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin, BV bevacizumab, LV leucovorin, CAPIRINOX capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin

^adefined as those who had received at least three cycles of nab-paclitaxel

Qualität der Studien:

- Because all studies were single-arm, the review authors were unable to assess the risk of bias of confounding and classification criteria.

Study	Domain-1 Confounding	Domain-2 Selection	Domain-3 Classification	Domain-4 Deviations from interventions	Domain-5 Missing Data	Domain-6 Measurement of Outcomes	Domain-7 Selection of Reported Results	Overall
Gibson et al. (2005)	NA	Low	NA	NI	Serious	Moderate	Serious	Serious
Overman et al. (2009)	NA	Low	NA	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Xiang et al. (2012)	NA	Low	NA	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate
Horimatsu et al. (2017)	NA	Low	NA	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Gulhati et al. (2017)	NA	Low	NA	NI	Low	Moderate	Low	Moderate
McWilliams et al. (2017)	NA	Low	NA	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Overman et al. (2018)	NA	Low	NA	Low	Low	Moderate	Low	Moderate

NA-Not applicable because of single-arm study. NI-No information.

(Source: Supplementary Material 2)

Studienergebnisse:

Meta-analyses of the study results for tumor response, survival time, or toxicity were not feasible because of the differences in chemotherapeutic agents and toxicity assessment measurements.

- Efficacy

Table 2 Efficacy in the included studies

References	Regimen	Object response rate %	Disease control rate %	Median progression free survival (month)	Median overall survival (month)	Used criteria
1st line systemic chemotherapy						
Gibson et al. [10]	FAM	18% (7/36)	29% (11/36)	5 (NR)	8 (NR)	Its own criteria
Overman et al. [11]	CAPOX	50% (15/30)	NR (SD + PR + CR 87% 26/30)	11.3 (95% CI 4.7 to > 35)	20.4 (95% CI 14.4 to > 35)	RECIST (version 1.0)
Xiang et al. [12]	FOLFOX	48.5% (16/33)	84.9% (28/33)	7.8 (95% CI 6.0–9.6)	15.2 (95% CI 11.0–19.4)	RECIST (version 1.0)
Horimatsu et al. [13]	FOLFOX	45% (9/20) four patients were excluded because of no target lesion	80% (16/20)	5.4 (95% CI 4.8–6.0)	17.3 (11.7–19.0)	RECIST (version 1.1)
Gulhati et al. [14]	CAPOX + BV	48.3% (14/30)	80% (24/30)	8.7 (95% CI 4.9–10.5)	12.9 (95% CI 9.2–19.7)	RECIST (version 1.1)
McWilliams et al. [15]	CAPIRINOX	37.5% (12/32)	81% (26/32)	8.9 (95% CI 4.7–10.8)	13.4 (95% CI 10.5–18.1)	RECIST (version unspecified)
2nd or further line systemic chemotherapy						
Overman et al. [16]	Nab-paclitaxel	20%	50%	3.2 (95% CI 2.1–not reached), ITT 2.2 (95% 2–2.4)	10.9 (7.0–not reached), ITT 8.7 (95% CI 5.3–not reached)	RECIST (version 1.1)

NR not recorded, RECIST response evaluation criteria in solid tumors

- Toxicity

Table 3 Severe toxicity in the included studies

Author (Year)	Total Number of patients	Regimen	Stomatitis	Hand foot syndrome	Neutropenia	Febrile neutropenia	Thrombocytopenia	Anemia	Nausea	Vomiting	Diarrhea	Peripheral Neuropathy	Fatigue	Treatment related death	Used criteria
Gibson et al. (2005) [10]	38	FAM	1 (3%)	NR [skin 0 (0%)]	NR [blood 22 (58%)]	NR	NR [blood 22 (58%)]	NR	NR	6 (16%)	1 (3%)	NR	NR	1 (3%) (blood)	Its own criteria
Overman et al. (2009) [11]	30	CAPOX	NR	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	2 (7%)	0 (0%)	1 (3%)	3 (10%)	3 (10%)	3 (10%)	9 (30%)	0 (0%)	CTCAE ^a v3.0
Xiang et al. (2012) [12]	33	FOLFOX	0 (0%)	NR	4 (12%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	3 (9%)	1 (3%)	0 (0%)	CTCAE v2.0
Horimatsu et al. (2017) [13]	24	FOLFOX	0 (0%)	0 (0%)	9 (38%)	NR	0 (0%)	6 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	6 (25%)	2 (8%)	0 (0%)	CTCAE v3.0
Gulhati et al. (2017) [14] ^b	30	CAPOX+BV	NR	NR	7 (23%)	NR	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)	0 (0%)	3 (10%)	2 (7%)	7 (23%)	0 (0%)	CTCAE v4.0
McWilliams et al. (2017) [15]	33	CAPRINOX	0 (0%)	0 (0%)	9 (27%)	2 (6%)	3 (9%)	3 (9%)	8 (24%)	6 (18%)	7 (21%)	1 (3%)	4 (12%)	0 (0%)	CTCAE v3.0
Overman et al. (2018) [16]	34 ^c	Nab-paclitaxel	0 (0%)	NR	3 (9%)	3 (9%)	2 (6%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	4 (12%)	0 (0%)	CTCAE v4.0

NR not recorded

^aCTCAE The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [18]

^bSeven patients experienced hypertension (CTCAE grade 3 –)

^cBoth small bowel adenocarcinoma (*n* = 13) and colorectal cancer patients (*n* = 21) were included

Anmerkung/Fazit der Autoren

There are some limitations.

- First, all included studies were single-arm studies, and the number of included studies was small because of the rarity of SBA.
- Second, a variety of chemotherapeutic regimens were used for SBA; however, many of them were fluoropyrimidine-based.
- Third, the inclusion criteria of the tumor location of SBA appeared to be heterogeneous in the included studies.

Systemic chemotherapy with fluoropyrimidine-based regimens was mainly used for unresectable or metastatic SBA. While this therapy may achieve favorable outcomes with acceptable adverse effects, further evidence is needed.

Kommentare zum Review

Single-arm-studies, no RCTs included in this review, narrative review

Meijer LL et al., 2018 [1].

Outcomes and Treatment Options for Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

The aim of this review of the literature and meta-analysis is to describe the outcomes of DA after curative and palliative treatment strategies, including optimal type of resection and the value of (neo)adjuvant therapy, and to determine the role of prognostic factors.

Methodik

Population:

- patients with confirmed DA or intestinal type ampullary adenocarcinoma (IAA) (including signet cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma); primary tumor
- disease stages, or T and N classification, or treatment modality specified for the included patients
- age \geq 18 year, male and female

Intervention und Komparator:

- surgical intervention: curative intent vs. palliative surgery
- adjuvant therapy (including chemotherapy, radiotherapy and chemoradiation) vs. no adjuvant therapy
- involvement of nodal metastases vs. no involvement

Endpunkte:

- OS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Wiley/Cochrane Library
- to 25April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Newcastle – Ottawa quality assessment scale (0 – 9 points) was implemented to assess the quality and risk of bias of the included studies. A follow-up duration of at least 3 years was considered sufficient, and the maximum loss to follow-up of less than 10% was awarded a point. Studies with scores below 4 were considered to have a high risk of bias, those with scores of 4 - 6 to have an intermediate risk of bias, and those with scores of 7 or more to have a low risk of bias.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=26 studies comprising 6438 patients
- 23 retrospective cohort studies, 2 prospective cohort studies and 1 case-control study

Charakteristika der Population:

- Weighted mean age: 63 years
- 53% male

TABLE 1 General characteristics of the included studies

Author (year of publication)	N	Study period	Trial setting	Country	Age (SD) ^a	Males [n (%)]	Follow-up (months, median)	Interventions for which survival is reported	Type of survival outcome studied (in years)	Tumor location				AJCC edition
										D1 + D1/2	D2 + D2/3	D3 + D3/4	D4 + Treitz	
Bakaeen ³¹	101	1976–1996	RCS	USA	63 (14)	51 (50)	39.6 ^b	CR, PT	OS-3,5	3	50	9	6	5
Bhatti ⁴⁷	12	1999–2012	RCS	Pakistan	55 (10)	8 (67)	–	CR	M, OS-5	–	–	–	–	7
Buchbjerg ²	71	1997–2012	RCS	Denmark	67 (13)	43 (61)	–	CR, PT	M, OS-1,3,5	7	36	19	10	5
Cecchini ³²	169	1982–2010	RCS	USA	62 (13)	93 (55)	26.5	CR, PT	M, OS-3,5	10	72	10	11	7
Cloyd ⁴³	1611	1988–2010	RCS	USA	–	745 (46)	41.9	CR	M, OS-5	–	–	–	–	6
Ecker ⁵⁰	3122	1998–2012	CCS	USA	66 (14)	1683 (54)	79.2	Adj. CRTx, adj. CTx	M, OS-5	–	–	–	–	–
Han ¹⁰	32	1990–2006	RCS	China	56 (7)	19 (59)	106	CR, PT	OS-1,3,5	2	8	17	5	6
Hung ³³	23	1994–2005	RCS	Taiwan	68 (12)	15 (65)	15.1	CR, PT	M, OS-1,3,5	9	14	–	–	–
Hurtak ⁴⁴	52	1984–2005	RCS	USA	65 (12)	36 (69)	24	CR, PT	M, OS-3,5	–	–	–	–	–
Jiang ³⁴	201	1999–2015	RCS	China	55 (10)	78 (61) ^b	20	CR, PT	M, OS-1,3,5	5	113	9	4	7
Kaklamanos ¹²	63	1978–1988	RCS	USA	61 (18)	33 (52)	–	CR, PT	M, OS-5	7	41	–	4	5
Kawahira ⁴⁵	21	1977–2007	RCS	Japan	61 (–)	11 (52)	–	CR, PT	M, OS-1,3,5	–	–	–	–	7
Kelsey ²²	32	1975–2005	RCS	USA	57 (11)	23 (72)	32	CR, CR + adj. CRTx	OS-5	0	14	11	7	–
Kim ⁴⁵	24	1991–2002	RCS	South Korea	58 (11)	14 (58)	32	CR, CR + adj. CRTx	OS-5	–	–	–	–	6
Kim ³⁶	50	1995–2010	RCS	South Korea	61 (11)	35 (70)	–	CR, PT	M, OS-3,5	9	24	2	1	7
Lee ³⁷	53	1995–2007	RCS	South Korea	60 (10)	33 (62)	41.7	CR, PT	OS-3,5	6	30	13	4	–
Lee ³⁸	76	1999–2009	RCS	South Korea	56 (11)	55 (72)	–	CR, PT	M, OS-1,3,5	–	41	7	–	7
Liang ⁴¹	36	1993–2010	RCS	Taiwan	64 (13)	24 (67)	41	CR	M, OS-3,5	8	25	2	1	7
Malleo ⁴⁰	37	2000–2009	RCS	Italy	57 (11)	21 (57)	25	CR, PT	M, OS-5	–	25	12	–	7
Onkendi ¹¹	124	1994–2009	RCS	USA	65 (14)	75 (59)	–	CR, PT	M, OS-2,5,10	8	73	24	15	7
Poultides ⁴²	122	1984–2006	RCS	USA	67 (14)	66 (54)	33	CR, CR + adj. CRTx	OS-5,10	–	–	–	–	7
Sarela ⁴⁶	137	1983–2001	PCS	USA	63 (11)	75 (55)	36	CR	OS-5,10	–	–	–	–	5
Solaini ²⁴	178	2000–2013	PCS	UK	61 (4)	101 (57)	39	CR, PT	M, OS-1,3,5	25	94	29	12	7
Struck ⁴⁸	30	1989–2006	RCS	USA	61 (10)	22 (73)	15.2	CR	M, OS-1,5	–	–	–	–	6
Swartz ⁴⁹	14	1994–2003	RCS	USA	53 (9)	10 (71)	42	CR, CR + adj. CTx	M, OS-5	–	–	–	–	6
Tocchi ³⁹	47	1980–2000	RCS	Italy	58 (8)	26 (45)	24	CR, PT	M, OS-5	–	–	37	10	–
All studies	6438				63 ^c	3395 (53)				99	660	201	90	

n number of patients included, PCS prospective cohort study, RCS retrospective cohort study, CCS case-control study, SD standard deviation, AJCC American Joint Committee on Cancer, M median survival reported, OS overall survival, CR resection with curative intent (R0/R1 resection, pancreaticoduodenectomy or segmental resection), PT palliative treatment (R2 resection, bypass, stent placement, palliative or supportive treatment), – Indicates not reported

^aAge: mean in years (range in years)

^bOnly reported for resection with curative intent

^cWeighted mean

Qualität der Studien:

„...the quality of the included studies was mainly compromised by clinical incomparability of both factors that could influence survival, such as age, sex, and tumor stage, as well as limited therapy specifications. In addition, adjusted estimates of OS were insufficiently reported to be included for our meta-analysis.“

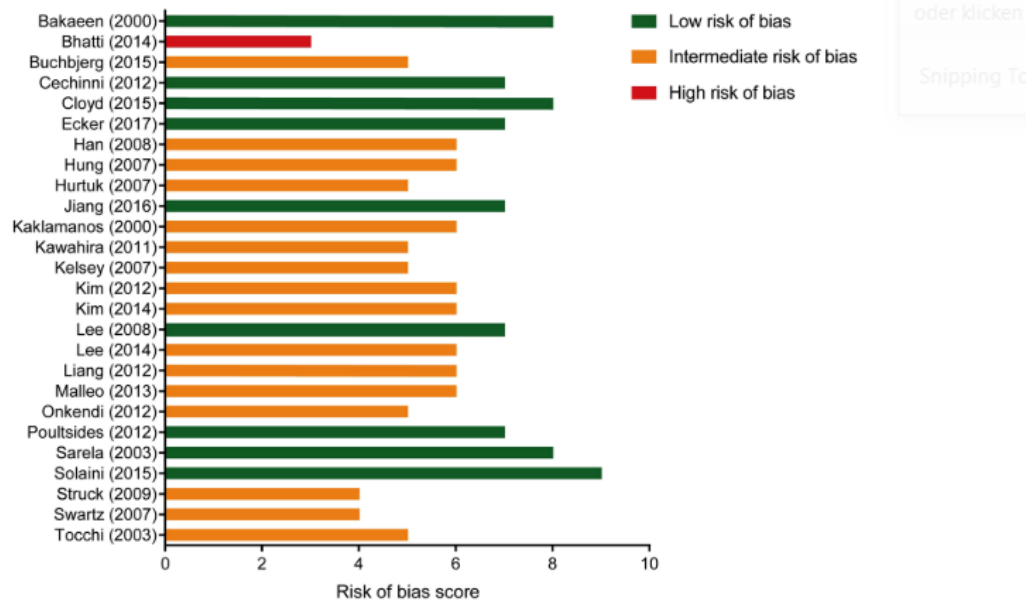
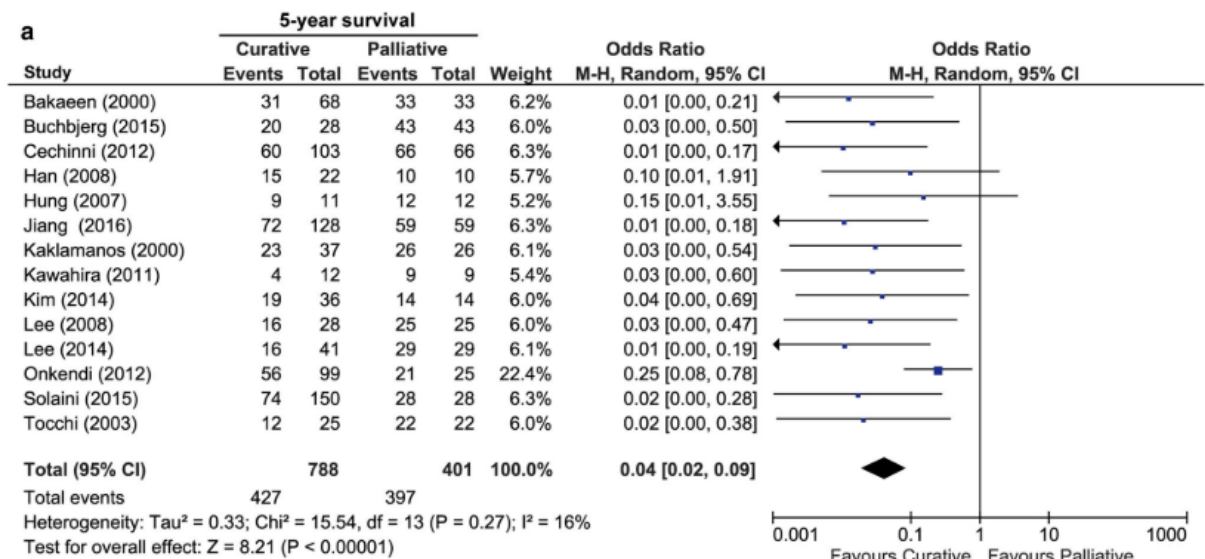


FIG. 3 Quality assessment of the included studies based on the Newcastle–Ottawa quality assessment scale for case–control studies. The maximum score is 9

Studienergebnisse:

- Survival after Resection with Curative Intent vs. Palliative Treatment**

In the 14 studies comparing curative and palliative treatment, the pooled 5-year survival rate was significantly longer when treatment with curative intent was feasible (46 vs. 1%, respectively; OR 0.04, 95% CI 0.02–0.09; I² = 16%, p<0.0001).



Pooling of studies to estimate survival per disease stage could not be performed due to the lack of specification of survival per disease stage. Only three studies specified survival rates.^{36–38,41}

36. Kim MJ, Choi SB, Han HJ, et al. Clinicopathological analysis and survival outcome of duodenal adenocarcinoma. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014;30(5):254–9.

37. Lee HG, You DD, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic factors for primary duodenal adenocarcinoma. *World J Surg.* 2008;32(10):2246–52.

38. Lee SY, Lee JH, Hwang DW, Kim SC, Park KM, Lee YJ. Longterm outcomes in patients with duodenal adenocarcinoma. ANZ J Surg. 2014;84(12):970–5.

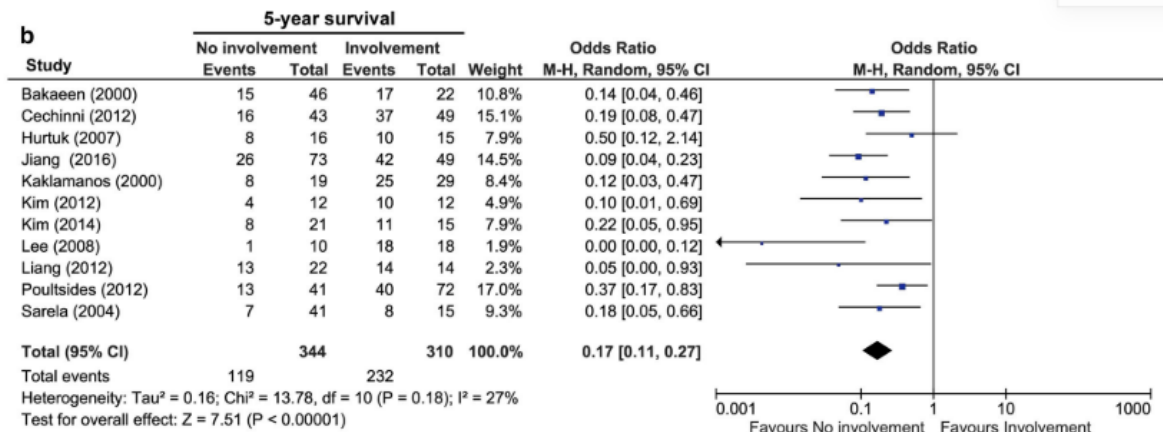
41. Liang TJ, Wang BW, Liu SI, et al. Number of involved lymph nodes is important in the prediction of prognosis for primary duodenal adenocarcinoma. J Chin Med Assoc. 2012;75(11):573–80.

- no significant differences in survival comparing segmental resection with pancreaticoduodenectomy (n=8 studies)

- **Nodal involvement (N+ vs. N0)**

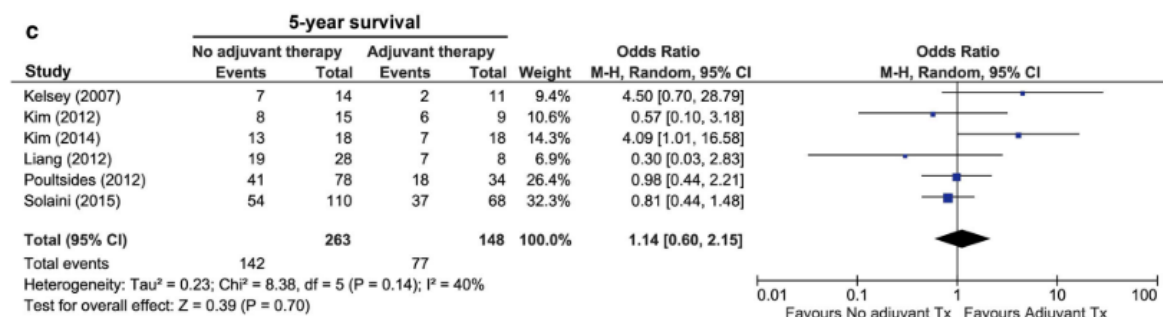
The pooled 5-year survival rate was 65% for N0, compared with 21% for N+ , resulting in significantly shorter survival when involvement of lymph nodes was present (OR 0.17, 95% CI 0.11–0.27, p<0.0001) (n=11 studies).

Lymph node involvement remained an independent prognostic factor in most studies after correction for other clinicopathological factors, including tumor size, differentiation grade, and disease stage



- **Adjuvant therapy**

There was no difference in the pooled 5-year OS for any type of adjuvant therapy and control groups (48 vs. 46%, respectively; OR 1.14, 95% CI 0.60–2.15, I² = 40%) (n=6 studies).



Due to heterogenous groups and missing results no specific analysis stratified per treatment could be made.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review of the literature and meta-analysis shows a clear survival benefit for patients with DA after curative surgical resection, compared with palliativetreated patients. Both segmental duodenal resection and pancreaticoduodenectomy allow for adequate removal of lymph nodes and result in similar OS when negative resection margins can be achieved.

The included studies show no associated survival benefit for the use of any type of adjuvant therapy for DA, although this remains debatable due to the inequality of regimes used and insufficient patient stratification. No consensus regarding palliative treatment was found.

Kommentare zum Review

Inclusion of primary tumor, no RCTs included in this review, no subgroup analysis regarding type of treatment resp. chemotherapeutic regimen

3.4 Leitlinien

NCCN, 2020 [2]

Small Bowel Adenocarcinoma: NCCN Evidence Blocks; Version 2.2020

Zielsetzung/Fragestellung

- The treatment recommendations in this guideline only refer to small bowel adenocarcinoma (SBA), which comprise an estimated 30% to 40% incidence of small intestinal cancer diagnoses.
- Due to the rarity of this disease, there are very few established guidelines for management of SBA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Interessenkonflikte dargelegt; keine Angaben zum Umgang
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: keine Angaben
- Formaler Konsensusprozess: keine Angaben
- Externes Begutachtungsverfahren: keine Angaben
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Evidence Blocks geben Hinweise, genaue Bewertung und Begründung der Bewertung der dazugehörigen Studien wird allerdings nicht dargestellt
- Regelmäßige Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Datenbank: PubMed
- Einschlusskriterien: humans, english, clinical trial, multicenter studies, practice guidelines, RCTs, Meta-analysis, SRs, validation studies
- Aktualität der Recherche: „prior to annual update“ (nccn.org)

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

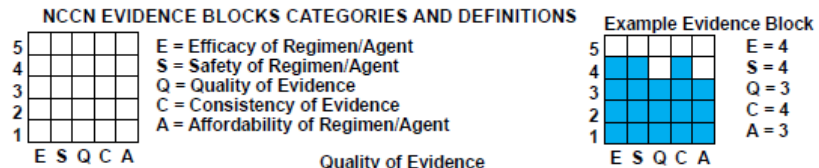
uniform NCCN consensus: ≥85% agreement

Anmerkung:

Leitlinie entspricht nicht den Kriterien einer evidenzbasierten Leitlinie. Es fehlen u.a. Angaben zur Literaturrecherche und Literaturbewertung sowie Konsensfindung. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz in dem vorliegenden AWG wird die LL ergänzend dargestellt.

Sonstige methodische Hinweise:

Hintergrund Evidence Blocks



Efficacy of Regimen/Agent

5	Highly effective: Cure likely and often provides long-term survival advantage
4	Very effective: Cure unlikely but sometimes provides long-term survival advantage
3	Moderately effective: Modest impact on survival, but often provides control of disease
2	Minimally effective: No, or unknown impact on survival, but sometimes provides control of disease
1	Palliative: Provides symptomatic benefit only

Safety of Regimen/Agent

5	Usually no meaningful toxicity: Uncommon or minimal toxicities; no interference with activities of daily living (ADLs)
4	Occasionally toxic: Rare significant toxicities or low-grade toxicities only; little interference with ADLs
3	Mildly toxic: Mild toxicity that interferes with ADLs
2	Moderately toxic: Significant toxicities often occur but life threatening/fatal toxicity is uncommon; interference with ADLs is frequent
1	Highly toxic: Significant toxicities or life threatening/fatal toxicity occurs often; interference with ADLs is usual and severe

Note: For significant chronic or long-term toxicities, score decreased by 1

Quality of Evidence

5	High quality: Multiple well-designed randomized trials and/or meta-analyses
4	Good quality: One or more well-designed randomized trials
3	Average quality: Low quality randomized trial(s) or well-designed non-randomized trial(s)
2	Low quality: Case reports or extensive clinical experience
1	Poor quality: Little or no evidence

Consistency of Evidence

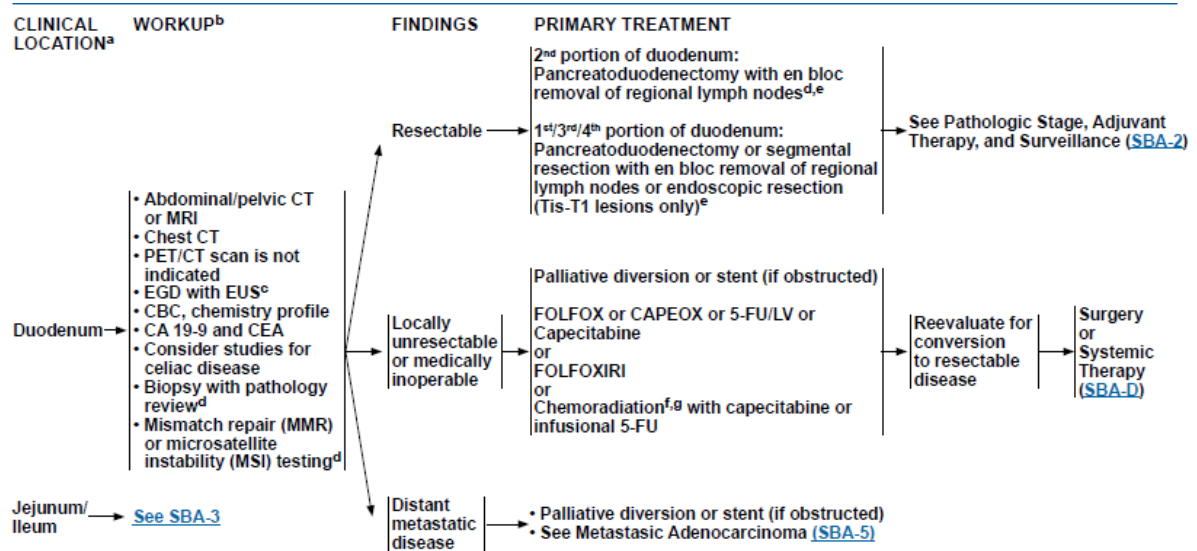
5	Highly consistent: Multiple trials with similar outcomes
4	Mainly consistent: Multiple trials with some variability in outcome
3	May be consistent: Few trials or only trials with few patients, whether randomized or not, with some variability in outcome
2	Inconsistent: Meaningful differences in direction of outcome between quality trials
1	Anecdotal evidence only: Evidence in humans based upon anecdotal experience

Affordability of Regimen/Agent (includes drug cost, supportive care, infusions, toxicity monitoring, management of toxicity)

5	Very inexpensive
4	Inexpensive
3	Moderately expensive
2	Expensive
1	Very expensive

Empfehlungen

Duodenum – Workup and Primary Treatment (SBA-1)










See Evidence Blocks on SBA-1A

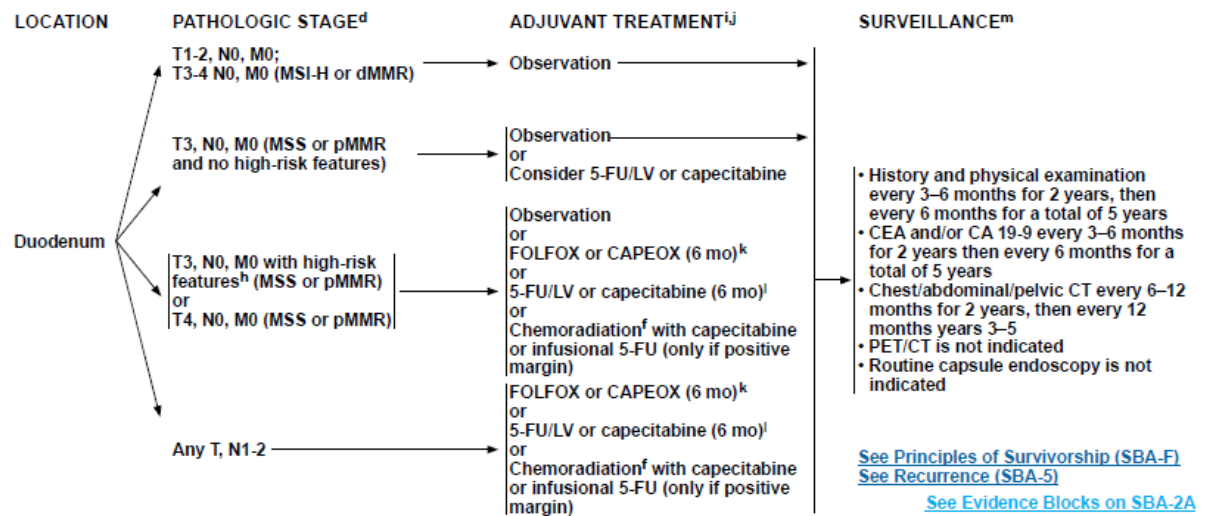
^aAll patients with small bowel adenocarcinoma (SBA) should be counseled for familial malignancies and considered for risk assessment, including Lynch syndrome (HNPCC), FAP, and other polyloid mutations. Refer to the [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).
^bSee [Principles of Imaging and Endoscopy \(SBA-A\)](#).
^cEUS should be considered when needed to discern duodenal malignancy from ampullary, distal common bile duct, or pancreatic head malignancy. Also consider if other radiologic imaging is insufficient for clinical staging.

^dSee [Principles of Pathologic Review \(SBA-B\)](#). Depending on tumor location and patient history, celiac disease or Crohn's disease may need to be assessed.
^eSee [Principles of Surgery \(SBA-C\)](#).
^fSee [Principles of Radiation Therapy \(SBA-E\)](#).
^gPreoperative chemoradiation should be considered in patients who remain unresectable following a course of induction chemotherapy.

**EVIDENCE BLOCKS FOR PRIMARY TREATMENT FOR
LOCALLY UNRESECTABLE OR MEDICALLY INOPERABLE CANCER OF THE DUODENUM**

CHEMOTHERAPY REGIMENS	
FOLFOX	
CAPEOX	
5-FU/leucovorin	
Capecitabine	
FOLFOXIRI	
Capecitabine + RT	
Infusional 5-FU + RT	

Duodenum – Adjuvante Therapie (SBA-2)



^d See Principles of Pathologic Review (SBA-B). Depending on tumor location and patient history, celiac disease or Crohn's disease may need to be assessed.

^f See Principles of Radiation Therapy (SBA-E).

^h High-risk features in stage II SBA include close or positive resection margins, <5 lymph nodes examined if duodenal location or <8 lymph nodes examined if jejunal/ileal primary tumor location, and tumor perforation. Further consideration may be made for administering chemotherapy in patients with stage II disease who have lymphovascular or perineural invasion, or poorly differentiated histology due to data extrapolated from colorectal cancer studies.

ⁱ Enrollment in a clinical trial is encouraged [eg, Phase III Trial Investigating the Potential Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Small Bowel Adenocarcinoma (BALLAD): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02502370>].









^j See Principles of Systemic Therapy (SBA-D 3 of 7).







^k The IDEA trial, which successfully showed non-inferior 3-year disease-free survival with 3 months of CAPEOX compared to 6 months of CAPEOX enrolled no patients with SBAs, which tend to have a higher risk for recurrence when compared to colon cancer. As a result, data extrapolation is not recommended for SBA patients receiving adjuvant therapy.

^l Survival benefit in adding oxaliplatin to fluoropyrimidine has not been demonstrated in geriatric patients (>70 years) for colon cancer adjuvant management.

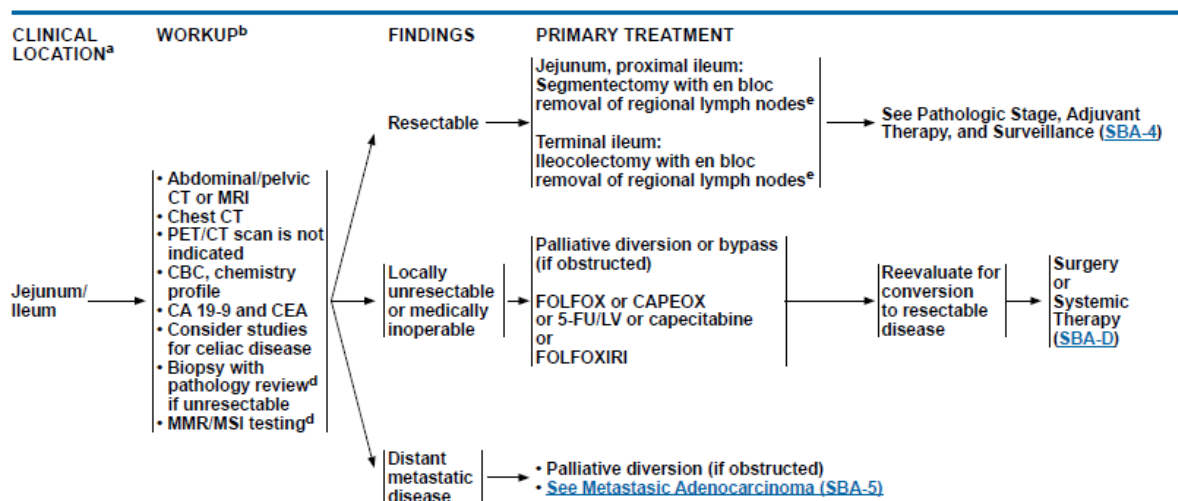
^m No studies have been performed to assess ideal surveillance intervals for SBA. The data in colorectal cancer surveillance is generally accepted as appropriate for SBA.

**EVIDENCE BLOCKS FOR ADJUVANT TREATMENT FOR
STAGE II AND STAGE III CANCER OF THE DUODENUM**






STAGE II			
LOW-RISK		HIGH-RISK	
5-FU/leucovorin		FOLFOX	
Capecitabine		CAPEOX	
		5-FU/leucovorin	
		Capecitabine	
		Capecitabine + RT (if positive margin)	
		Infusional 5-FU + RT (if positive margin)	

STAGE III	
FOLFOX	
CAPEOX	
5-FU/leucovorin	
Capecitabine	
Capecitabine + RT (if positive margin)	
Infusional 5-FU + RT (if positive margin)	

Jejunum/Ileum – Workup and Primary Treatment (SBA-3)



**EVIDENCE BLOCKS FOR PRIMARY TREATMENT FOR LOCALLY UNRESECTABLE OR MEDICALLY INOPERABLE
CANCER OF THE JEJUNUM/ILEUM**

CHEMOTHERAPY REGIMENS	
FOLFOX	
CAPEOX	
5-FU/leucovorin	
Capecitabine	
FOLFOXIRI	

Primary Treatment of Unresectable Disease:

For some patients with locally unresectable or medically inoperable SBA, conversion to resectable disease may be a goal. A limited amount of data has demonstrated that neoadjuvant therapy may be beneficial in converting unresectable SBA to resectable disease. A retrospective study of patients with unresectable or recurrent duodenal adenocarcinoma who were treated with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation found that 9 out of 10 patients showed conversion to resectable disease following neoadjuvant therapy. At the time of data collection, 5 patients were still alive (ranging from 18–83 months postoperatively), suggesting prolonged survival following conversion to resectable disease.⁸⁹ In addition, neoadjuvant chemoradiation was studied in two small prospective trials. A phase II trial including patients with duodenal or pancreatic adenocarcinomas reported that 4 of 5 patients with tumors in the duodenum were able to undergo resection following neoadjuvant chemoradiation.⁹⁰ Another small prospective study of patients with duodenal or pancreatic adenocarcinomas reported that all 4 patients with duodenal cancer underwent curative resection following neoadjuvant chemoradiation and experienced a complete pathologic response.⁹¹

Since many small bowel cancers present at an advanced stage, malignant small bowel obstruction is a common complication. One retrospective Eastern European study reported that most patients with small bowel cancer presented due to an emergency situation,³⁹ with obstruction being a common complication for SBA, accounting for 22% to 57.9% of these cases.^{39,92-94} Malignant small bowel obstruction may be treated palliatively with either surgical diversion or stenting. While most of the literature on palliative treatment of malignant small bowel obstruction comes from pancreatic cancer, there are a few studies that include SBA cases.^{39,95-97} One retrospective study concluded that there was no difference in poststent survival between patients with pancreatic and nonpancreatic cancers, and that patients with nonpancreatic cancers (including SBA) showed a longer OS.⁹⁵

Based on these data, the panel recommends that patients with locally unresectable or medically inoperable SBA may undergo neoadjuvant therapy, during which they should be routinely monitored for conversion to resectable disease. Neoadjuvant chemoradiation may be indicated for duodenal disease that remains unresectable following a course of induction chemotherapy, but is controversial and should be considered on an individual case basis. Alternatively, in cases where conversion to resectable disease is not feasible, palliative chemotherapy may be considered. Palliative diversion or stenting is recommended if a small bowel obstruction is present.

39. Negoi I, Paun S, Hostiu S, et al. Most small bowel cancers are revealed by a complication. *Einstein (Sao Paulo)* 2015;13:500-505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26676271>.

89. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. *J Gastrointest Surg*

MS-20 Version 2.2020 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

2012;16:320-324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956430>.

90. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. *Cancer* 1993;72:2124-2133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8374871>.

91. Coia L, Hoffman J, Scher R, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:161-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083109>.

92. Minardi AJ, Jr., Zibari GB, Aultman DF, et al. Small-bowel tumors. *J Am Coll Surg* 1998;186:664-668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632155>.

93. Ciresi DL, Scholten DJ. The continuing clinical dilemma of primary tumors of the small intestine. *Am Surg* 1995;61:698-702; discussion 702693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7618809>.

94. Ojha A, Zacherl J, Scheuba C, et al. Primary small bowel malignancies: single-center results of three decades. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:289-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10777190>.

95. Oh SY, Edwards A, Mandelson M, et al. Survival and clinical outcome after endoscopic duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction: comparison of pancreatic cancer and nonpancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2015;82:460-468.e462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851162>.

96. van den Berg MW, Haijink S, Fockens P, et al. First data on the Evolution duodenal stent for palliation of malignant gastric outlet obstruction (DUOLUTION study): a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2013;45:174-181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348890>.

97. Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29845610>.

Jejunum/Ileum – Adjuvante Therapie (SBA-4)

LOCATION	PATHOLOGIC STAGE ^d	ADJUVANT TREATMENT ^{ij}	SURVEILLANCE ^m
Jejunum/ Ileum	T1-2, N0, M0; T3-4 N0, M0 (MSI-H or dMMR)	Observation	<ul style="list-style-type: none"> • History and physical examination every 3–6 months for 2 years, then every 6 months for a total of 5 years • CEA and/or CA 19-9 every 3–6 months for 2 years then every 6 months for a total of 5 years • Chest/abdominal/pelvic CT every 6–12 months for 2 years, then every 12 months years 3–5 • PET/CT is not indicated • Routine capsule endoscopy is not indicated <p>See Principles of Survivorship (SBA-F) See Recurrence (SBA-5)</p>
	T3, N0, M0 (MSS or pMMR and no high-risk features)	Observation or Consider 5-FU/LV or capecitabine	
	T3, N0, M0 with high-risk features ^h or T4, N0, M0 (MSS or pMMR)	Observation or FOLFOX or CAPEOX (6 mo) ^k or 5-FU/LV or capecitabine (6 mo) ^l	
	Any T, N1-2	FOLFOX or CAPEOX (6 mo) ^k or 5-FU/LV or capecitabine (6 mo) ^l	

[See Evidence Blocks on SBA-4A](#)

^d See Principles of Pathologic Review (SBA-B). Depending on tumor location and patient history, celiac disease or Crohn's disease may need to be assessed.

^h High-risk features in stage II SBA include close or positive resection margins, <5 lymph nodes examined if duodenal location or <8 lymph nodes examined if jejunal/ileal primary tumor location, and tumor perforation. Further consideration may be made for administering chemotherapy in patients with stage II disease who have lymphovascular or perineural invasion, or poorly differentiated histology due to data extrapolated from colorectal cancer studies.

^l Enrollment in a clinical trial is encouraged [eg, Phase III Trial Investigating the Potential Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Small Bowel Adenocarcinoma (BALLAD): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02502370>].







^j See Principles of Systemic Therapy (SBA-D 3 of 7).





^k The IDEA trial, which successfully showed non-inferior 3-year disease-free survival with 3 months of CAPEOX compared to 6 months of CAPEOX enrolled no patients with SBAs, which tend to have a higher risk for recurrence when compared to colon cancer. As a result, data extrapolation is not recommended for SBA patients receiving adjuvant therapy.

^l Survival benefit in adding oxaliplatin to fluoropyrimidine has not been demonstrated in geriatric patients (>70 years) for colon cancer adjuvant management.

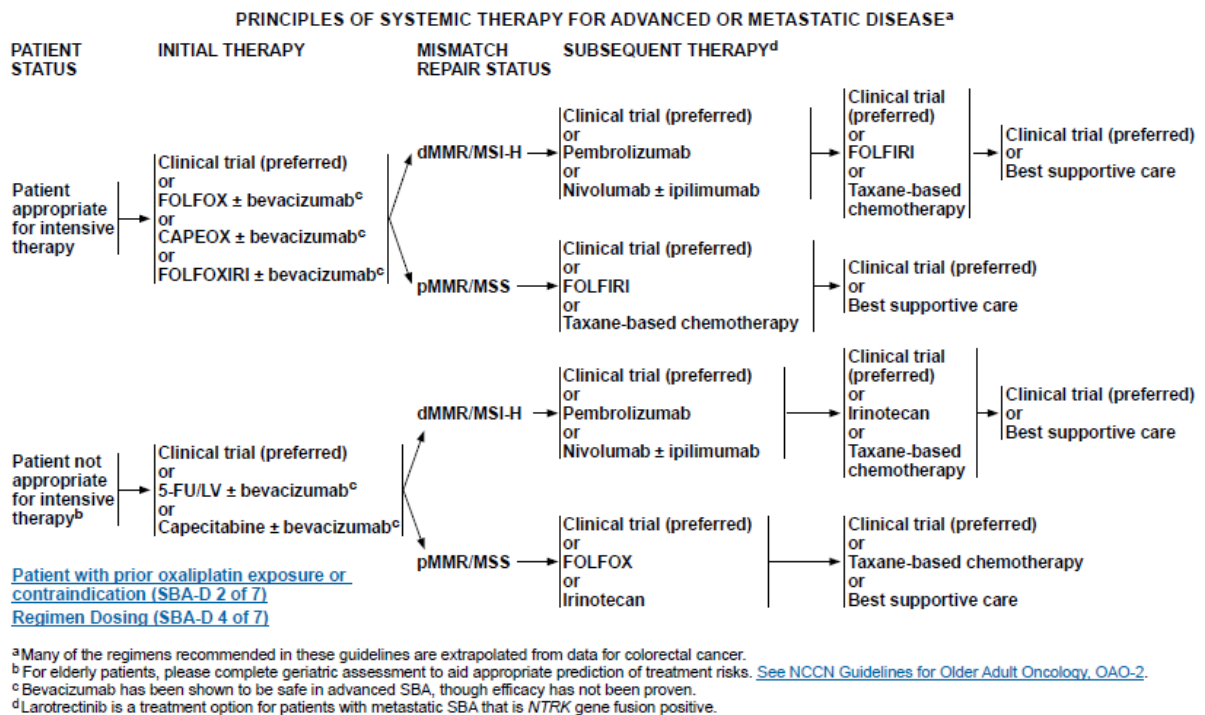
^m No studies have been performed to assess ideal surveillance intervals for SBA. The data in colorectal cancer surveillance is generally accepted as appropriate for SBA.

**EVIDENCE BLOCKS FOR ADJUVANT TREATMENT FOR
STAGE II AND STAGE III CANCER OF THE JEJUNUM/ILEUM**

STAGE II			
LOW-RISK		HIGH-RISK	
5-FU/leucovorin		FOLFOX	
Capecitabine		CAPEOX	
		5-FU/leucovorin	
		Capecitabine	

STAGE III	
FOLFOX	
CAPEOX	
5-FU/leucovorin	
Capecitabine	

Metastatic Adenocarcinoma – Principles of systemic therapy (SBA-D)



Systematic Therapy for Metastatic Disease:

Data supporting systemic therapy for advanced adenocarcinoma of the small bowel were also almost entirely limited to retrospective reports,¹⁰⁹⁻¹¹² although recently several small phase II trials for SBA have been reported. Based on the results from these studies, several systemic therapy regimens are recommended for treatment of metastatic SBA. However, participation in clinical trials is especially encouraged for patients with SBA based on the lack of data.

The choice of therapy is based on consideration of the goals of therapy, the type and timing of prior therapy, and the differing toxicity profiles of the constituent drugs. Furthermore, an evaluation of the efficacy and safety of these regimens for an individual patient must take into account the performance status of the patient. As initial therapy for advanced disease in a patient appropriate for intensive therapy (ie, one with a good tolerance for this therapy for whom a high tumor response rate would be potentially beneficial) without prior platinum resistance, the panel recommends a choice of 3 chemotherapy regimens: FOLFOX, CAPEOX, or FOLFOXIRI (infusional 5-FU, LV, oxaliplatin, irinotecan); any of which may be combined with bevacizumab. For patients who are not appropriate for intensive therapy, treatment options would exclude the more toxic components of these regimens with 5-FU/LV or capecitabine with or without bevacizumab recommended as first-line therapy for these patients.

The choice of second-line therapy depends on the MMR/MSI status of the tumor. For tumors that are dMMR or MSI-H, checkpoint inhibitor therapy with anti-PD-1 inhibitors, alone or in combination with an anti-CTLA4 inhibitor, is recommended in the second-line setting. FOLFIRI or taxanebased chemotherapies are options in the second line for pMMR/MSS tumors, or those that are refractory to checkpoint inhibitor therapies. Larotrectinib is an option in subsequent lines of therapy for metastatic SBA with neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusion and no satisfactory alternative treatments.

Genetic Alterations in SBA

Emerging research has shown that SBA has a distinct genetic profile, which sets it apart from CRC or gastroesophageal cancers, the two cancer types SBA is most often likened to. While KRAS and TP53 alterations are frequently identified in both SBA and CRC, APC mutations are significantly less common in SBA (27% in SBA vs. 76% in CRC; $P < .001$).³⁴ Considering the near ubiquity of APC mutation and its well-established role in CRC carcinogenesis, this suggests that neoplastic transformation in SBA is unique compared to CRC.^{33,34}

SMAD4 and CDKN2A mutations are more commonly seen compared to gastroesophageal cancers and CRC. Though BRAF mutations occur at a similar rate as seen in CRC, only 10% of BRAF-mutant SBAs have a V600E alteration, compared with >70% in BRAF-mutant CRC.³⁴ Importantly, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) alterations, MSI-H/dMMR, programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression, and high tumor mutational burden are enhanced in SBA compared to CRC,^{34,113-115} and may reveal greater importance of targeted or immunotherapeutic treatments compared to current CRC treatment algorithms.

Regimens Not Recommended for SBA

While many of the systemic therapy regimens recommended for treatment of metastatic SBA are extrapolated from data for CRC, there are several regimens commonly used for metastatic CRC that are not recommended for SBA based either on a lack of data supporting their use or data suggesting that these regimens do not work for metastatic SBA.

A 2017 retrospective analysis reported that the efficacy of cetuximab-containing chemotherapy for RAS wild-type SBA was inconclusive.¹¹⁶ Subsequently, a phase II trial published in 2018 showed that panitumumab has no clinically meaningful activity in RAS wild-type SBA;¹¹⁷ therefore, cetuximab or panitumumab should not be used for treatment of SBA.

While trifluridine-tipiracil or regorafenib are recommended as subsequent therapy options for metastatic CRC, there are no data to support their use for SBA and are, therefore, not recommended.

FOLFOX or CAPEOX as First-line Therapy

Both FOLFOX and CAPEOX have been evaluated prospectively for first-line treatment of advanced SBA in phase II clinical trials. One of these trials evaluated CAPEOX in 30 patients with advanced adenocarcinomas of the small bowel and ampulla of Vater. The overall response rate (ORR) (the primary endpoint) was 50%, with 10% achieving complete response.¹¹⁸ A similar response rate of 48.5% (95% CI, 31%–67%) was seen in another small phase II study of 33 patients that assessed the efficacy of FOLFOX in first-line treatment of advanced SBA.¹¹⁹ Likewise, another phase II study reported an ORR of 45% for 24 patients with metastatic or unresectable SBA who were treated with FOLFOX, with a median progression-free survival (PFS) and OS of 5.9 and 17.3 months, respectively.¹²⁰ These response rates to CAPEOX and FOLFOX were much higher than the 18% response rate seen in another small phase II study that evaluated 5-FU/doxorubicin/mitomycin C in patients with metastatic SBA.¹²¹ Adverse events reported across these three trials were similar, with neutropenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, diarrhea, peripheral neuropathy, and fatigue reported most frequently.¹¹⁸⁻¹²⁰ Retrospective studies have supported the results of these trials, reporting that the combination of a fluoropyrimidine with oxaliplatin was the most effective first-line therapy for advanced SBA.^{111,122,123} Based on these data, FOLFOX or CAPEOX are recommended as first-line therapy options for treatment of patients with advanced SBA who are appropriate for intensive therapy.

FOLFOXIRI as First-line Therapy

While the role of FOLFOXIRI for treatment of SBA has not been formally evaluated, CAPIRINOX (capecitabine, irinotecan, oxaliplatin) has been tested as first-line treatment in a phase II trial of 33 patients with advanced SBA.¹²⁴ In this trial, CAPIRINOX—dose-adjusted according to UGT1A1 genotype—showed a response rate of 37.5% (95% CI, 21%–56%), with a median PFS and OS of 8.9 and 13.4 months, respectively. Neither hematologic toxicity nor tumor response rate differed significantly by UGT1A1 genotype, supporting the feasibility of genotype-directed dosing for CAPIRINOX. The NCCN Panel does not recommend use of CAPIRINOX for SBA due to concerns about toxicity, but the recommendation for FOLFOXIRI is extrapolated from the results of this study.

FOLFOX, CAPEOX, or FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as First-line Therapy

While data supporting the addition of biologics to FOLFOX, CAPEOX, or FOLFOXIRI are currently extremely limited, a single-phase II trial has reported that CAPEOX in combination with bevacizumab is safe and efficacious in patients with SBA.¹²⁵ Retrospective analyses have supported these results, reporting favorable outcomes in patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy regimens without adding significant toxicity.^{116,126} Based on these data, FOLFOX, CAPEOX, or FOLFOXIRI may be given with or without bevacizumab as first-line therapy for advanced SBA.

Pembrolizumab or Nivolumab ± Ipilimumab (for dMMR/MSI-H tumors) as Subsequent-line Therapy

Pembrolizumab is a PD-1 inhibitor that was evaluated as a subsequentline therapy for treatment-refractory metastatic cancers in a phase 2 study that included 3 cohorts: 1) dMMR colorectal adenocarcinomas, 2) MMR-proficient colorectal adenocarcinomas, and 3) dMMR cancers of types other than CRC.¹²⁷ This third cohort included 2 patients with small bowel cancers. The immune-related objective response rate and immune-related PFS rate were 40% and 78%, respectively, for patients with dMMR CRC and 71% and 67% for patients with dMMR non-CRC. Common adverse events of clinical interest included rash or pruritus; thyroiditis, hypothyroidism, or hypophysitis; and asymptomatic pancreatitis.¹²⁷ Based on the results of this study, the FDA granted accelerated approval to pembrolizumab in May 2017 for patients with unresectable or metastatic dMMR or MSI-H solid tumors that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.¹²⁸ More recently, an abstract reported results of ZEBRA, a multicenter, phase 2 study of pembrolizumab in patients with previously treated, advanced SBA.¹²⁹ The results of this study confirmed efficacy of pembrolizumab for dMMR/MSI-H SBA. Furthermore, while pembrolizumab did not achieve the goal ORR for this study, there was some evidence that this therapy may control disease in some patients with MSS SBA. Of 18 patients with confirmed MSS SBA, there was a 50% disease control rate, although further study is needed to confirm this result.¹²⁹

Another PD-1 inhibitor, nivolumab—alone or in combination with the CTLA-4 inhibitor, ipilimumab—has been studied in patients with dMMR metastatic CRC in the phase II, multi-cohort CheckMate-142 trial.^{130,131} One cohort of this trial included 74 patients with dMMR CRC who were treated with nivolumab. ORR for these patients was 31.1% (95% CI, 20.8–42.9), with 69% of patients having disease control for at least 12 weeks. Median duration of response had not yet been reached at the time of data collection. PFS and OS were 50% and 73%, respectively, at 1 year. Grade 3 or 4 drug-related adverse events occurred in 20% of patients, with increased amylase and increased lipase being the most common.¹³⁰ Another cohort of the CheckMate-142 trial included 119 patients with dMMR CRC who were treated with nivolumab in combination with ipilimumab. For this cohort, ORR was 55% (95% CI, 45.2–63.8) and the disease control rate for at least 12 weeks was 80%. PFS and OS were 71% and 85%, respectively, at 1 year. In addition, significant, clinically meaningful improvements were observed in patient-reported outcomes of functioning, symptoms, and quality of life. Grade 3 to 4 treatment-related adverse events occurred in 32% of patients, but were manageable.¹³¹

Based on these positive results for CRC, and the data showing benefit of pembrolizumab in SBA, the NCCN Panel recommends either pembrolizumab or nivolumab, with or without ipilimumab, as second-line treatment options for dMMR/MSI-H advanced SBA. SBA has been reported to have a higher incidence of dMMR/MSI-H and higher rates of PD-L1 IHC positivity compared to CRC,^{33,34,113} making checkpoint inhibition an important treatment option for some SBA patients.

Taxane-based Chemotherapy as Subsequent-line Therapy

While almost all of the phase II trials of systemic therapy for SBA have focused on first-line therapy, a phase II trial including 13 patients with SBA studied the efficacy of nab-paclitaxel in the refractory disease setting.¹³² Patients with SBA in this trial had received a median of 2 prior lines of therapy including a fluoropyrimidine and oxaliplatin. Of the 10 patients with SBA who were evaluable for efficacy, 2 showed a partial response to nabpaclitaxel and an additional 3 had stable disease per RECIST criteria, yielding a disease control rate of 50%. Common grade 3 or 4 toxicities across the entire study population included fatigue (12%), neutropenia (9%), febrile neutropenia (9%), dehydration (6%), and thrombocytopenia (6%).¹³²

A single-center, retrospective review reported on 20 patients with advanced SBA who were treated with taxane-based therapy (either as single therapy or in combination).¹³³ Of these cases, 30% showed disease response, 35% showed stable disease, and 35% showed progression. Median time to progression was 3.8 months (95% CI, 2.9–4.6) and median OS was 10.7 months (95% CI, 3.1–18.3). Based on these data, taxane-based chemotherapy is a recommended option for second- or subsequent-line therapy, although only nab-paclitaxel has prospective, published data to support its use for treatment of SBA.

FOLFIRI as Subsequent-line Therapy

A retrospective, multicenter study evaluated the efficacy of FOLFIRI as second-line therapy for patients with advanced SBA who had received platinum-based chemotherapy in the first-line setting.¹³⁴ Of the 28 patients who fit this treatment paradigm, the ORR was 20% and disease control rate was 52%. The median PFS and OS were 3.2 and 10.5 months. Grade 3–4 toxicity was reported in 48% of patients. Based on these data, FOLFIRI is recommended as a treatment option for second- or subsequent-line treatment of advanced SBA.

Larotrectinib as Subsequent-line Therapy

A pooled analysis of 3 studies (a phase 1 including adults, a phase 1/2 involving children, and a phase 2 involving adolescents and adults) studied the safety and efficacy of larotrectinib in patients with NTRK gene fusion-positive tumors, including 4 patients with colon cancer and 1 with cancer of the appendix.¹³⁵ For the whole population, the ORR was 75% (95% CI, 61%–85%) by independent review and 80% (95% CI, 67%–90%) by investigator assessment. Larotrectinib was found to be well-tolerated as the majority (93%) of adverse events were grades 1 or 2 and no treatment-related adverse events of grades 3 or 4 occurred in more than 5% of patients.¹³⁵ Based on these data, the FDA approved larotrectinib for metastatic solid tumors with NTRK gene fusion and no satisfactory alternative treatments on November 26, 2018.¹³⁶

33. Aparicio T, Svrcek M, Zaanen A, et al. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. *Br J Cancer* 2013;109:3057-3066. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24196786>.

34. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3:1546-1553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28617917>.

109. Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia Cancer Agency. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355111>.

110. Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer* 1984;53:23-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6690001>.

111. Zhang L, Wang LY, Deng YM, et al. Efficacy of the FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: a three-center study from China. *J BUON* 2011;16:689-696. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331723>.

112. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, et al. Evaluation of prognostic factors and treatment in advanced small bowel adenocarcinoma: report of a multiinstitutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). *J BUON* 2016;21:1242-1249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27837629>.

113. Pedersen K, Smyrk TC, Harrington S, McWilliams RR. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in small bowel adenocarcinomas (SBA) [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:3619-3619. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3619.

114. Thota R, Gonzalez RS, Berlin J, et al. Could the PD-1 pathway be a potential target for treating small intestinal adenocarcinoma? *Am J Clin Pathol* 2017;148:208-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821192>.

115. Laforest A, Aparicio T, Zaanen A, et al. ERBB2 gene as a potential therapeutic target in small bowel adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50:1740-1746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797764>.

116. Takayoshi K, Kusaba H, Uenomachi M, et al. Suggestion of added value by bevacizumab to chemotherapy in patients with unresectable or recurrent small bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:333-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653251>.

117. Gulhati P, Raghav K, Shroff R, et al. Phase II study of panitumumab in RAS wild-type metastatic adenocarcinoma of small bowel or ampulla of Vater. *Oncologist* 2018;23:277-e226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29259073>.

118. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27:2598-2603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164203>.

119. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012;23:561-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481063>.

120. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol* 2017;22:905-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28536826>.

121. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005;10:132-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15709215>.

122. Tsushima T, Taguri M, Honma Y, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist* 2012;17:1163-1170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622149>.
123. Zaanan A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010;21:1786-1793. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223786>.
124. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR, et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2017;123:3494-3501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493308>.
125. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer* 2017;123:1011-1017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859010>.
126. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, et al. Evaluation of bevacizumab in advanced small bowel adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16:78-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247089>.
127. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.
128. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.htm>. Accessed January 8, 2019.
129. Pedersen K, Foster N, Overman M, et al. ZEBRA: an ACCRU/IRCI multicenter phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced small bowel adenocarcinoma (SBA) [abstract]. *World Congress on Gastrointestinal Cancer 2019*; Abstract # O-007. Available at: <https://www.oncnet.com/meeting-materials/world-congressgastrointestinal-cancer/3823>.
130. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-1191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28734759>.
131. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355075>.
132. Overman MJ, Adam L, Raghav K, et al. Phase II study of nabpaclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;29:139-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29069279>.
133. Aldrich JD, Raghav KPS, Varadhachary GR, et al. Retrospective analysis of taxane-based therapy in small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30598498>.
134. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, 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;117:1422-1428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425142>.
135. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
136. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm626720.htm>. Accessed November 30, 2018.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, Monat 2021)
am 19.01.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^"intestinal neoplasms"]
2	[mh "Duodenal Neoplasms"]
3	[mh "Ileal Neoplasms"]
4	[mh "Jejunal Neoplasms"]
5	[mh "Cecal Neoplasms"]
6	((Small NEAR (intestine OR intestinal OR bowel)) OR Duoden* OR Ileal OR ileum OR Jejunal OR jejunum OR cecal OR cecum):ti,ab,kw
7	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan* OR carcinoid OR lymphoma):ti,ab,kw
8	#6 AND #7
9	(Intestin* AND (tumor OR tumors OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR sarcoma* OR cancer* OR lesions* OR malignan* OR <u>carcinoid</u> OR <u>lymphoma</u>):ti
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Jan 2021, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.01.2021

#	Suchfrage
1	Intestinal Neoplasms[mh:noexp]
2	Duodenal Neoplasms[mh]
3	Ileal Neoplasms[mh]
4	Jejunal Neoplasms[mh]
5	Cecal Neoplasms[mh]
6	Carcinoid Tumors, Intestinal[nm]
7	((Small[tiab] AND (intestine[tiab] OR intestinal[tiab] OR bowel[tiab])) OR Duoden*[tiab] OR Ileal[tiab] OR ileum[tiab] OR Jejunal[tiab] OR jejunum[tiab] OR cecal[tiab] OR cecum[tiab])
8	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab] OR carcinoid[tiab] OR lymphoma[tiab]
9	#7 AND #8
10	Intestin*[ti] AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti] OR carcinoid[ti] OR lymphoma[ti])
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10

#	Suchfrage
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
13	(#12) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.01.2021

#	Suchfrage
1	Intestinal Neoplasms[mh:noexp]
2	Duodenal Neoplasms[mh]
3	Ileal Neoplasms[mh]
4	Jejunal Neoplasms[mh]
5	Cecal Neoplasms[mh]

#	Suchfrage
6	Carcinoid Tumors, Intestinal[nm]
7	((Small[tiab] AND (intestine[tiab] OR intestinal[tiab] OR bowel[tiab])) OR Duoden*[tiab] OR Ileal[tiab] OR ileum[tiab] OR Jejunal[tiab] OR jejunum[tiab] OR cecal[tiab] OR cecum[tiab])
8	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab] OR carcinoid[tiab] OR lymphoma[tiab]
9	#7 AND #8
10	Intestin*[ti] AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti] OR carcinoid[ti] OR lymphoma[ti])
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	(#12) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Meijer LL, Alberga AJ, de Bakker JK, van der Vliet HJ, Le Large TYS, van Grieken NCT, et al.** Outcomes and treatment options for duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25(9):2681-2692.
2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Small Bowel Adenocarcinoma: NCCN Evidence Blocks; Version 2.2020 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 15.01.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel_blocks.pdf.
3. **Nishikawa Y, Hoshino N, Horimatsu T, Funakoshi T, Hida K, Sakai Y, et al.** Chemotherapy for patients with unresectable or metastatic small bowel adenocarcinoma: a systematic review. *Int J Clin Oncol* 2020;25(8):1441-1449.

**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