



Zusammenfassende Dokumentation

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

Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore,
Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	42
5.2	Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH	49

5.3	Stellungnahme des vfa	55
5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	59
5.5	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS	67
	Anlagen.....	97
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	97
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	104

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. Dezember 2023 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

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

„Keytruda ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

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

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

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

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

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist neben Pembrolizumab nur der Wirkstoff Durvalumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Durvalumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use, Stand: 24.06.2023):

- XXI. Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege: Systemische, medikamentöse Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen, rezidierten oder metastasierten Karzinomen der Gallenblase und/oder Gallenwege.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin auch Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgestellt.

Zudem ist die Kombinationstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege ordnungsfähig. Grundlage hierfür ist eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V, wonach die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin mit einer Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin verbunden ist.

Aus der S3-Leitlinie sowie internationalen Leitlinien geht eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie bestehend aus Durvalumab, Cisplatin und Gemcitabin hervor. Dies entspricht auch den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); im Folgenden: Fachgesellschaften) zur Frage der Vergleichstherapie und den aktuellen Stellungnahmen der Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren.

Diesbezüglich führten die Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren aus, dass der bisherige Standard in der systemischen Erstlinientherapie die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin war. Dies hat sich jedoch 2023 durch die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin geändert.

Unter Berücksichtigung des Ergebnisses der mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 abgeschlossenen Nutzenbewertung und der erst kürzlich angepassten

Leitlinienempfehlungen wird Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin noch als eine recht neue Therapieoption eingeordnet, welche für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wird.

Aus den vorgenannten Gründen wird für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt.

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:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der im September 2019 begonnenen Studie KEYNOTE-966 vorgelegt.

KEYNOTE-966 ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin verglichen wird. Untersucht werden Erwachsene mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene, nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Die Studie besteht aus 2 Kohorten: einer globalen Kohorte und einer chinesischen Extensionskohorte. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer nur die globale Kohorte vor. In dieser wurden 1069 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (N = 533) oder einer Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (N = 536) randomisiert zugeteilt.

Die Studie wird in 185 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.

Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 15.12.2022 zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in der Studie KEYNOTE-966 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vorgelegt. Diese werden der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt.

Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für den Endpunkt Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

In dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 zeigt sich für die Endpunkte Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkung der Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zu dem Endpunkt Nebenwirkung der Behandlung bestehen aufgrund einer möglichen Doppelerfassung dieser Ereignisse sowohl als Morbiditätseindpunkt als auch bei Sicherheitsendpunkten Unsicherheiten.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin Nachteile in der Symptomatik für die Endpunkte Appetitverlust, Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkung der Behandlung.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE-966 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Es zeigt sich für keine der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich damit hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

Immunvermittelte SUE

Für den Endpunkt immunvermittelte SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs) und Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs)

Für die spezifischen UE Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs) und Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vor.

Leberabszess (schwere UEs)

Für den Endpunkt Leberabszess (schwere UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Im Detail liegen sowohl ein Vorteil als auch Nachteile bei den spezifischen UE vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin liegen Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE-966 für den Vergleich gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und EQ 5D-VAS) zeigen sich für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin Nachteile in der Symptomatik für die Endpunkte Appetitverlust, Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkungen der Behandlung.

Hinsichtlich der Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Nebenwirkungen zeigen sich für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin weder Vorteile noch Nachteile. Im Detail liegen bei den Nebenwirkungen ein Vorteil und Nachteile bei den spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben Nachteile in der Symptomatik gegenüber. Diese werden jedoch nicht als derartig erachtet, als dass sie eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren (BTC) ein geringer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie KEYNOTE-966.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Auch für die weiteren Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wird das jeweilige endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Keytruda ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) bestimmt.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, doppelblinde Phase-III-Studie KEYNOTE-966 für den Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm. Die erzielte Überlebenszeitverlängerung wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Nachteile in der Symptomatik (Appetitverlust, Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkungen der Behandlung).

Hinsichtlich der Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin weder Vorteile noch Nachteile. Im Detail liegen bei den Nebenwirkungen Nachteile und ein Vorteil bei den spezifischen UE vor.

Im Ergebnis wird vom G-BA, basierend auf dem Vorteil im Gesamtüberleben, für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

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 die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Patientenzahlen sind unterschätzt.

Die maßgeblichen Gründe hierfür sind die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes nicht resezierbaren oder metastasiertes Stadium progredieren und die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die keine Erstlinientherapie erhalten haben, aber dafür infrage kommen.

2.3 Anforderung an die 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: 29. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit biliären Tumoren 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.

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

2.3 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2024).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

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

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	2	34,8
Cisplatin	2 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	2	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)				
Cisplatin	2 x pro 21-Tage Zyklus	8	2	16
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage Zyklus	8	2	16

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Cisplatin	25 mg/m ² KOF = 47,8 mg	47,8 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF = 1 910 mg	1 910 mg	1 x 2 000 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)					
Cisplatin	25 mg/m ² KOF = 47,8 mg	47,8 mg	1 x 50 mg	16	16 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF = 1 910 mg	1 910 mg	1 x 2 000 mg	16	16 x 2 000 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

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	2 974,82 €	2,00 €	166,60 €	2 806,22 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024

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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Cisplatin							
<i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen</i>							
Antiemetische Behandlung:							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	34,8	317,03 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	34,8	340,14 € -
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		526,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
<i>8 Zyklen zu jeweils 21 Tagen</i>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	16	182,20 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	16	162,90 € - 260,64 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung							

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 folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

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

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2024

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 24. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 6. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 29. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Januar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 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 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
----------------	--------------	----------------------------

Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Dezember 2023	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Mai 2024 5. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 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 18. April 2024 (BAnz AT 16.07.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Juni 2024 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 20. Juni 2024

In Kraft getreten am: 20. Juni 2024

BAZ AT 30.07.2024 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Dezember 2023):

Keytruda ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie):

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↓↓	Nachteile in den Endpunkten Appetitverlust, Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkungen der Behandlung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Nachteile und ein Vorteil bei spezifischen UE

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 beziehungsweise relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE-966

- Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin
- Studiendesign: doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
- Ergebnisse basierend auf der globalen Kohorte mit dem finalen Datenschnitt vom 15.12.2022

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-03), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Mortalität					
Gesamt-überleben	533	12,7 [11,5; 13,6] 414 (77,7)	536	10,9 [9,9; 11,6] 443 (82,6)	0,83 [0,72; 0,95] 0,007 AD: + 1,8 Monate

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
PFS nach BICR	533	6,5 [5,7; 6,9] 428 (80,3)	536	5,6 [4,9; 6,6] 448 (83,6)	0,87 [0,76; 0,99] 0,035 AD: + 0,9 Monate
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^e)					
Fatigue	489	1,45 [1,41; 1,64] 364 (74,4)	496	1,48 [1,41; 2,10] 371 (74,8)	1,02 [0,88; 1,18] 0,810
Übelkeit und Erbrechen	489	2,60 [2,10; 3,22] 301 (61,6)	496	2,60 [2,14; 3,02] 315 (63,5)	0,95 [0,81; 1,12] 0,570
Schmerz	489	4,17 [3,48; 5,42] 285 (58,3)	496	3,81 [2,99; 4,40] 304 (61,3)	0,91 [0,77; 1,07] 0,241

(Fortsetzung)

Dyspnoe	489	4,83 [3,78; 5,65] 264 (54,0)	496	4,40 [3,45; 6,21] 273 (55,0)	0,95 [0,80; 1,12] 0,534
Schlaflosigkeit	489	5,29 [3,94; 6,93] 251 (51,3)	496	5,78 [4,63; 8,77] 242 (48,8)	1,08 [0,90; 1,29] 0,407
Appetitverlust	489	3,71 [2,79; 4,44] 286 (58,5)	496	4,40 [3,88; 5,62] 264 (53,2)	1,19 [1,00; 1,40] 0,047 AD: - 0,7 Monate
Verstopfung	489	3,15 [2,73; 4,17] 273 (55,8)	496	3,06 [2,33; 4,80] 276 (55,6)	1,0 [0,86; 1,20] 0,846
Diarrhö	489	10,65 [7,62; 14,78] 195 (39,9)	496	11,93 [8,77; 18,17] 191 (38,5)	1,03 [0,84; 1,26] 0,804
EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^e)					
Schmerzen	482	8,58 [6,47; 10,74] 212 (44,0)	490	9,17 [6,97; 11,93] 212 (43,3)	1,02 [0,84; 1,24] 0,838
Fatigue	482	1,51 [1,41; 2,07] 350 (72,6)	490	2,10 [1,64; 2,69] 338 (69,0)	1,18 [1,01; 1,37] 0,033 AD: - 0,6 Monate
Gelbsucht	482	4,17 [3,38; 5,32] 275 (57,1)	490	5,13 [3,65; 6,74] 246 (50,2)	1,22 [1,02; 1,45] 0,027 AD: - 1,0 Monate
Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme	482	3,78 [3,48; 4,93] 282 (58,5)	490	4,37 [3,48; 5,32] 269 (54,9)	1,10 [0,93; 1,30] 0,288
Nebenwirkung der Behandlung	482	1,41 [1,35; 1,68] 342 (71,0)	490	1,84 [1,45; 2,27] 329 (67,1)	1,17 [1,01; 1,37] 0,039 AD: - 0,4 Monate
Schwierigkeiten mit der Drainage	482	n. e. 105 (21,8)	490	n. e. [24,41; n. e.] 109 (22,2)	1,00 [0,76; 1,31] 0,995

(Fortsetzung)

Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^f)					
	491	6,51 [4,86; 9,43] 231 (47,0)	500	8,31 [6,44; 9,36] 234 (46,8)	1,07 [0,89; 1,29] 0,453

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^g)					
globaler Gesundheitsstatus	489	3,52 [2,79; 4,40] 297 (60,7)	469	2,99 [2,50; 3,71] 310 (62,5)	0,91 [0,77; 1,06] 0,227
körperliche Funktion	489	3,48 [2,83; 3,94] 320 (65,4)	469	2,92 [2,69; 3,48] 325 (65,5)	0,97 [0,83; 1,14] 0,733
Rollenfunktion	489	2,33 [2,07; 2,79] 328 (67,1)	496	2,20 [1,87; 2,73] 346 (69,8)	0,93 [0,80; 1,08] 0,361
emotionale Funktion	489	5,55 [4,27; 8,12] 245 (50,1)	496	6,47 [5,26; 9,89] 225 (45,4)	1,20 [1,00; 1,44] 0,052
kognitive Funktion	489	3,25 [2,56; 3,71] 294 (60,1)	496	3,09 [2,76; 3,52] 316 (63,7)	0,93 [0,79; 1,09] 0,363
soziale Funktion	489	2,17 [2,07; 2,79] 327 (66,9)	496	2,27 [2,10; 2,79] 328 (66,1)	0,99 [0,85; 1,15] 0,891
EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^e)					
Angst ^h	482	5,62 [4,83; 7,59] 253 (52,5)	490	8,12 [5,62; 9,79] 227 (46,3)	1,18 [0,99; 1,42] 0,069

(Fortsetzung)

Sorge um Gewichtsverlust ^h	482	11,24 [7,56; n. e.] 199 (41,3)	490	10,61 [7,56; 15,70] 205 (41,8)	1,02 [0,84; 1,25] 0,808
---------------------------------------	-----	--------------------------------------	-----	--------------------------------------	-------------------------------

Nebenwirkungenⁱ

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^j
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	529	524 (99,1)	534	532 (99,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	529	276 (52,2)	534	263 (49,3)	1,06 [0,94; 1,19] 0,530
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	529	451 (85,3)	534	449 (84,1)	1,01 [0,96; 1,07] 0,683
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	529	138 (26,1)	534	122 (22,8)	1,14 [0,92; 1,41] 0,248
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	529	117 (22,1)	534	69 (12,9)	-
Immunvermittelte SUEs	529	31 (5,9)	534	18 (3,4)	1,74 [0,98; 3,07] 0,054
Immunvermittelte schwere UEs ^k	529	38 (7,2)	534	21 (3,9)	1,83 [1,09; 3,07] 0,021
Ausschlag (PT, UE)	529	90 (17,0)	534	49 (9,2)	1,85 [1,34; 2,57] < 0,001

(Fortsetzung)

Herzerkrankungen (SOC, SUE)	529	19 (3,6)	534	7 (1,3)	2,74 [1,16; 6,46] 0,017
Fieber (PT, SUE)	529	30 (5,7)	534	12 (2,2)	2,52 [1,31; 4,88] 0,004
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, SUE)	529	11 (2,1)	534	1 (0,2)	11,10 [1,44; 85,70] 0,004
Leberabszess (PT, schweres UE ^k)	529	4 (0,8)	534	12 (2,2)	0,34 [0,11; 1,04] 0,047

^a Effektschätzer und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien oder nicht), Krankheitsstatus (metastasierend oder lokal fortgeschritten) und Entstehungsort (hepatisch, extrahepatisch und Gallenblase). In den Strata zum lokal fortgeschrittenen Krankheitsstatus wurden die Merkmalsausprägungen zum Entstehungsort „Gallenblase“ und „extrahepatisch“ zusammengefasst.

^b Wald-Test

^c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^d Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

^e Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^f Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^g Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^h Diese Skala wurde abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

ⁱ Die MedDRA Begriffe (PTs) Progression einer Neubildung, Progression einer bösartigen Neubildung und Progression einer Erkrankung gingen nicht in die Auswertung ein.

^j unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1)). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

^k Operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT = Bevorzugter Begriff; QLQ-BIL21 = Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

circa 1 480 bis 2 180 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: 29. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit biliären Tumoren 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.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	
Pembrolizumab	97 656,46 €
Gemcitabin	6 387,54 €
Cisplatin	1 430,98 €
Gesamt:	105 474,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	657,16 € - 843,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)	
Gemcitabin	2 936,80 €
Cisplatin	657,92 €
Gesamt:	3 594,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	345,10 € - 442,84 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	16	1 600 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	16	1 600 €

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

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 30.07.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2024&edition=BAnz+AT+30.07.2024>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gem



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1025)

Modul 1

(PDF 451,43 kB)

Modul 2

(PDF 538,55 kB)

Modul 3A

(PDF 1,67 MB)

Modul 4A

(PDF 4,89 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(PDF 3,77 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 900,20 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin) Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

Keytruda ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom;
Erstlinienbehandlung**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Stand der Information: Oktober 2023

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 02.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,55 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 238,33 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2024-01-01-D-1025*). 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 06.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 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 Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 02.04.2024 \(Verfahrensstart verschoben\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Mai 2024 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	23.04.2024
Servier Deutschland GmbH	17.04.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2024
AstraZeneca GmbH	23.04.2024
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*	24.04.2024

*verfristet

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Frénoy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Menzler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Eberle	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Winter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Servier Deutschland GmbH						
Fr. Riediger- Röhm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Weidl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Hr. Prof. Dr. Friedrich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Wißbrock	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
AIO, DGHO, DGVS						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Arnold	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	23. April 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MSD hat am 03.01.2024 das AMNOG Dossier zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet „...in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen...“ eingereicht (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1025).</p> <p>Am 02.04.2024 wurde die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1] des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (Projekt: A24-03).</p> <p>MSD wird im Folgenden dazu Stellung nehmen.</p> <p>Die Tumore der Gallengänge gehören in Deutschland zu den selten auftretenden Tumoren, die jedoch über eine äußerst ungünstige Prognose verfügen. Aufgrund des lange Zeit asymptomatischen Verlaufs erfolgt lediglich bei 30-40 % der Patient:innen die Diagnose in einem frühen Stadium [2,7,8], 60-70 % der Patient:innen erhalten die Diagnose jedoch erst im fortgeschrittenen (=inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden) Stadium und befinden sich damit in einer palliativen Situation [3-8]. Patient:innen mit einem metastasierenden Gallengangskarzinom (Stadium IV) weisen eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 1-3 % (Männer) bzw. 3-5 % (Frauen) auf, je nach anatomischer Lokalisation [2].</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10: <u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Keytruda ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, doppelblinde Phase-III-Studie KEYNOTE-966 für den Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm. Die erzielte Überlebenszeitverlängerung wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezeichnend für den dringenden Bedarf an neuen Therapieoptionen in dieser Indikation ist die Tatsache, dass seit 10 Jahren lediglich eine systemische Chemotherapie aus Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin zur Verfügung steht, die in Deutschland ohne entsprechenden Zulassungsstatus angewandt wird.</p> <p>In der Studie KEYNOTE-966 konnte der direkte Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden Chemotherapie eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil aufzeigen.</p> <p>Aus Sicht von MSD liegt daher aufgrund der dargestellten Ergebnisse, insbesondere zum Endpunkt Gesamtüberleben, ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Nachteile in der Symptomatik (Appetitverlust, Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkungen der Behandlung).</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin weder Vorteile noch Nachteile. Im Detail liegen bei den Nebenwirkungen Nachteile und ein Vorteil bei den spezifischen UE vor.</p> <p>Im Ergebnis wird vom G-BA, basierend auf dem Vorteil im Gesamtüberleben, für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt</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)
Seite I.36 Zeilen 3 ff	<p><u>Anmerkung zu den Beobachtungszeiten für patientenberichtete Endpunkte und für Nebenwirkungen:</u></p> <p>„Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) sowie für die Nebenwirkungsendpunkte SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs / schwere UEs und weitere spezifische UEs wird als hoch eingestuft. Grund dafür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da diese Endpunkte nur 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation nachbeobachtet wurden.“ [1]</p> <p><u>MSD-Position:</u></p> <p>Es erfolgte eine valide Erhebung der patientenberichteten Endpunkte gemäß Präspezifizierung bis 30 bzw. 90 Tage nach Behandlungsende. Die mediane Behandlungsdauer betrug ca. 6,4 Monate im Interventions- und ca. 5,5 Monate im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 966. Die patientenberichteten Endpunkte sowie die unerwünschten Ereignisse werden, wie in klinischen Studien üblich, bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden bis 90 Tage nach</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10:</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie KEYNOTE-966.</p> <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</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>Behandlungsende nachbeobachtet. Dies stellt sicher, dass beobachtete Effekte kausal mit der Intervention zusammenhängen können und nicht durch z.B. Folgebehandlungen verzerrt werden. Die vorliegende Evidenz bis 30 Tage nach Behandlungsende für patientenberichtete Endpunkte und unerwünschte Ereignisse bzw. 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lässt Aussagen für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 bzw. 90 Tage Nachbeobachtungszeit zu.</p> <p>Es handelt sich daher um valide Nachbeobachtungszeiten für patientenberichtete Endpunkte und unerwünschte Ereignisse.</p>	<p>Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Auch für die weiteren Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wird das jeweilige endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.</p> <p>In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>
Seite II.14 Zeilen 14ff	<p><u>Anmerkung zur Validität der abgeleiteten Patientenzahlen:</u></p> <p>„Im Nutzenbewertungsverfahren zu Durvalumab wurde eine Anzahl von 1809 erwachsenen Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation bestimmt und letztlich aufgrund des methodischen Vorgehens als unterschätzt bewertet (siehe hierzu [24,25]). Da auch die vom pU nun angegebene Spanne (1479 bis 2177 Patientinnen und Patienten) eine Unterschätzung darstellt, wird in der vorliegenden Bewertung in der Gesamtschau, die vom pU angegebene obere Grenze von 2177 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bevorzugt, wobei die wahre Patientenzahl auch höher liegen kann.“ [1]</p> <p><u>MSD-Position:</u></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10 f.:</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 Ableitung der Patientenzahlen erfolgte in beiden Fällen auf der Grundlage der besten verfügbaren deutschen Quellen zur Epidemiologie des Gallengangkarzinoms. Im Falle der KEYNOTE-966 wurde zusätzlich eine repräsentative Analyse deutscher Behandlungsdaten aus dem Bestand einer großen gesetzlichen Krankenkasse herangezogen.</p> <p>Wir gehen daher, auch auf Grund der konvergenten Ergebnisse beider Ableitungen, von einer realistischen Ableitung der in Frage kommenden deutschen Patienten aus.</p>	<p><u>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Patientenzahlen sind unterschätzt.</p> <p>Die maßgeblichen Gründe hierfür sind die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes nicht resezierbaren oder metastasiertes Stadium progredieren und die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die keine Erstlinientherapie erhalten haben, aber dafür infrage kommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Pembrolizumab (biliäres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A24-03). IQWiG-Berichte, Nr. 1753. Retrieved 27.03.2024, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7357/2024-01-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-1025.pdf
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Version 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL. 2023. Verfügbar unter: [LL Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome Langversion 4.0.pdf \(leitlinienprogramm-onkologie.de\)](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/LL_Hepatozelluläres_Karzinom_und_biliäre_Karzinome_Langversion_4.0.pdf)
4. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med.* 2016;32(6):395-400.
5. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014;25(12):2328-38.
6. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov.* 2017;7(9):943-62.
7. Wang M, Chen Z, Guo P, Wang Y, Chen G. Therapy for advanced cholangiocarcinoma: Current knowledge and future potential. *J Cell Mol Med.* 2021;25(2):618-28.
8. Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, Hahne JC, Passalacqua R, Tomasello G, Petrelli F. Biliary tract cancer: current challenges and future prospects. *Cancer Manag Res.* 2019;11:379-88

5.2 Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH

Datum	17.April.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA® (2024-01-01-D-1025)
Stellungnahme von	<i>Servier Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt (MSD Sharp & Dohme GmbH 2024).</p> <p>Servier erhielt im Mai 2023 eine europäische Zulassung von Ivosidenib (Tibsovo®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-</i> Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH 2023). Servier nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG I.15, I.32	<p>Anmerkung:</p> <p>Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten der Zulassungsstudie KEYNOTE-966 leitet das IQWiG in der Gesamtschau für Pembrolizumab in der hier betrachteten Indikation einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.</p> <p>Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität (Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschter Ereignisse vor (MSD Sharp & Dohme GmbH 2023).</p> <p>Für den Endpunkt Morbidität betrachtet das IQWiG die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-BIL21. Die Bewertung des Gesundheitszustandes wird anhand der Visuellen Analog Skala (VAS) des EQ-5D abgeleitet. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird vom IQWiG in seiner Bewertung nicht herangezogen (IQWiG 2024).</p> <p>Die fehlende Berücksichtigung des morbiditätsrelevanten Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie führt zu einer unvollständigen Betrachtung der Morbidität, zumal die vom Hersteller vorgelegten Daten für diesen Endpunkt einen statistisch</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7 ff.:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde in der Studie KEYNOTE-966 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1- Kriterien).</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland 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>signifikanten Vorteil für Pembrolizumab gegenüber der zVT zeigen (MSD Sharp & Dohme GmbH 2023).</p> <p>Eine Folgetherapie wird meist dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten verschlechtert oder die Krankheit weiter fortschreitet.</p> <p>Dies ist von besonderer Relevanz, da es in der vorliegenden Indikation für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten keine Heilungschancen mehr gibt und die Therapie palliativ ist (DGHO 2021). In dieser Therapiesituation ist neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie dem Erhalt der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes auch ein längerfristiges Tumorsprechen wichtig.</p> <p>Der Beginn einer Folgetherapie birgt jedoch das Risiko für neue und/oder weitere spürbare körperliche und psychosoziale Belastungen für die betroffenen Patientinnen und Patienten, da mit dem Wechsel auf eine andere Therapie u.a. neue beeinträchtigende Nebenwirkungen verbunden sein können. Damit ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie von hoher Patientenrelevanz.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 erhoben.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vorgelegt. Diese werden der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt.</p> <p>Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für den Endpunkt Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.</p> <p>In dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 zeigt sich für die Endpunkte Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkung der Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland 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>Servier ist der Meinung, dass im vorliegenden Fall auch der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V herangezogen werden sollte.</p>	<p>Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zu dem Endpunkt Nebenwirkung der Behandlung bestehen aufgrund einer möglichen Doppelerfassung dieser Ereignisse sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch bei Sicherheitsendpunkten Unsicherheiten.</p> <p><i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin Nachteile in der Symptomatik für die Endpunkte Appetitverlust, Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkung der Behandlung.</p>

Literaturverzeichnis

DGHO (2021): Onkopedia Leitlinie Biliäre Karzinome. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. Online verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>.

IQWiG (2024): Pembrolizumab (biliäres Karzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. DOSSIERBEWERTUNG. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7357/2024-01-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-1025.pdf.

MSD Sharp & Dohme GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 1 - Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7352/2023_12_29_Modul1_Pembrolizumab.pdf.

MSD Sharp & Dohme GmbH (2024): FACHINFORMATION KEYTRUDA®. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/pdf/021480>.

Servier Deutschland GmbH (2023): Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittels TIBSOVO®. Online verfügbar unter https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504160008/anx_160008_de.pdf.

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist im neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zugelassen zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Die Bewertung folgt einer Abwägung der Vorteile beim Gesamtüberleben sowie Vor- und Nachteile bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zu der am 02.04.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG1 zum Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®) mit der Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1025 [1].</p> <p>Im relevanten Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt [2].</p> <p>AstraZeneca vertreibt den ebenfalls für die Behandlung der biliären Karzinome zugelassenen Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi®) in Deutschland und ist daher von dem genannten Nutzenbewertungsverfahren betroffen [3].</p> <p>Palliative Erstlinienbehandlung von biliären Karzinomen (BTC²)</p> <p>Mit der Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Dezember 2022 wurde nach 10 Jahren ohne Neuzulassung ein therapeutisch bedeutsamer und klinisch relevanter Fortschritt bei der Behandlung des BTC erreicht. Die Kombination aus Durvalumab mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.:</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>[...]</p> <p>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</p>

1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

2 *Biliary tract carcinoma*

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tumore (BTC) [3]. Das Therapie-Regime stellt eine bedeutsame Therapieoption im Anwendungsgebiet dar, die bereits in der deutschen S3-Leitlinie berücksichtigt wird. Gemäß der Leitlinie (August 2023) solle als systemische Erstlinienbehandlung die Kombination aus Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden. Bei Kontraindikationen für eine Therapie mit Durvalumab solle weiterhin auch die Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin eingesetzt werden [4].</p>	<p>Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin auch Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgestellt.</p> <p>Zudem ist die Kombinationstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege verordnungsfähig. Grundlage hierfür ist eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V, wonach die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin mit einer Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin verbunden ist.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus der S3-Leitlinie sowie internationalen Leitlinien geht eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie bestehend aus Durvalumab, Cisplatin und Gemcitabin hervor. Dies entspricht auch den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); im Folgenden: Fachgesellschaften) zur Frage der Vergleichstherapie und den aktuellen Stellungnahmen der Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren.</p> <p>Diesbezüglich führten die Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren aus, dass der bisherige Standard in der systemischen Erstlinientherapie die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin war. Dies hat sich jedoch 2023 durch die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin geändert.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Ergebnisses der mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 abgeschlossenen Nutzenbewertung und der erst kürzlich angepassten Leitlinienempfehlungen wird Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin noch als eine recht neue Therapieoption eingeordnet, welche für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wird.</p> <p>Aus den vorgenannten Gründen wird für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.34 ff.	<p>Ereigniszeitanalyse sachgerecht zur Ableitung des Zusatznutzens für die Sicherheitsendpunkte</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Der pU legt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation sind die mittleren Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen jedoch hinreichend ähnlich (siehe Tabelle 10), um für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen das relative Risiko als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.“</i></p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u> Das IQWiG verweist in den allgemeinen Methoden auf die Möglichkeit der Überlebenszeitanalyse, um unterschiedliche Beobachtungsdauern in klinischen Studien adäquat zu berücksichtigen. Es erfolgt jedoch keine quantitative Einschätzung/Definition, ab wann Unterschiede in Beobachtungsdauern als hinreichend gering und somit vergleichbar einzustufen sind [5]. Die im Dossier dargestellten medianen Beobachtungsdauern für die Sicherheitsendpunkte der beiden Behandlungsarme weichen voneinander ab (7,4 versus 6,5 Monate) [1]. Da im IQWiG-Methodenpapier nicht näher definiert wird, ab wann der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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>Unterschied in den Beobachtungszeiten als hinreichend groß gilt, um Ereigniszeitanalysen heranzuziehen, sollte die Relevanz der Daten für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab geprüft werden. Aus Sicht von AstraZeneca stellen die dargestellten Analysen zu den unerwünschten Ereignissen im vorliegenden Fall eine geeignete Auswertung dar.</p> <p>Bei der Beobachtungszeit handelt es sich um einen wichtigen Faktor, der im Rahmen der Analyse der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt werden muss. Die Auswertung des relativen Risikos (RR) wird im vorliegenden Fall als zu große Verzerrung bewertet. Generell sind Unterschiede im zeitlichen Auftreten von unerwünschten Ereignissen als patientenrelevant anzusehen. Beim BTC handelt es sich zudem um eine äußerst schwere Erkrankung, in der das frühe Auftreten eines unerwünschten Ereignisses die Therapieadhärenz und somit die Effektivität der Therapie maßgeblich beeinflussen kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ereigniszeitanalyse stellt im vorliegenden Fall eine geeignete Auswertung für die unerwünschten Ereignisse dar. Die Relevanz der Daten für die Nutzenbewertung sollte daher geprüft werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (biliäres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2024 [updated 2024]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7357/2024-01-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-1025.pdf.
2. Roche. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). KEYTRUDA® 25 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2024 [updated 2024]. Available from: www.fachinfo.de.
3. AstraZeneca. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). IMFINZI® 50 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2023 [updated 2023]. Available from: www.fachinfo.de.
4. AWMF. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Version 4.0 – August 2023. AWMF-Registernummer: 032-053OL 2023 [updated 2023]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 2023 [updated 2023]. Available from: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.

5.5 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS

Datum	23. April 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab, biliäre Karzinome
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie von biliären Tumoren. Pembrolizumab ist zugelassen in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinientherapie lokal fortgeschrittener, nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Karzinome. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zur gleichen Bewertung. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 922 1357 1114"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Cisplatin + Gemcitabin</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Cisplatin + Gemcitabin	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	Cisplatin + Gemcitabin	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis														

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Bei fortgeschrittenen, biliären Tumoren besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Bisheriger Standard der systemischen Therapie war die Kombination Cisplatin / Gemcitabin. Dies hat sich 2023 durch die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin geändert.• Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie KEYNOTE 966 zum Vergleich der Kombination von Pembrolizumab Cisplatin/Gemcitabin versus Cisplatin/Gemcitabin mit FP- und Platin-haltiger Chemotherapie vs der Chemotherapie.• Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit.• Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag im Pembrolizumab-Arm höher als im Placebo-Arm.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 966 den Grad 1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Mit Pembrolizumab steht jetzt ein zweiter Immuncheckpoint-Inhibitor für die Kombination mit Cisplatin/Gemcitabin zur Verfügung.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Maligne biliäre Tumoren sind selten; sie machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus. Der Begriff maligne biliäre Tumoren beinhaltet Karzinome der intra- und extrahepatischen (perihiläre/Klatskin-Tumoren und distale) Gallengänge und der Gallenblase [1-3].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

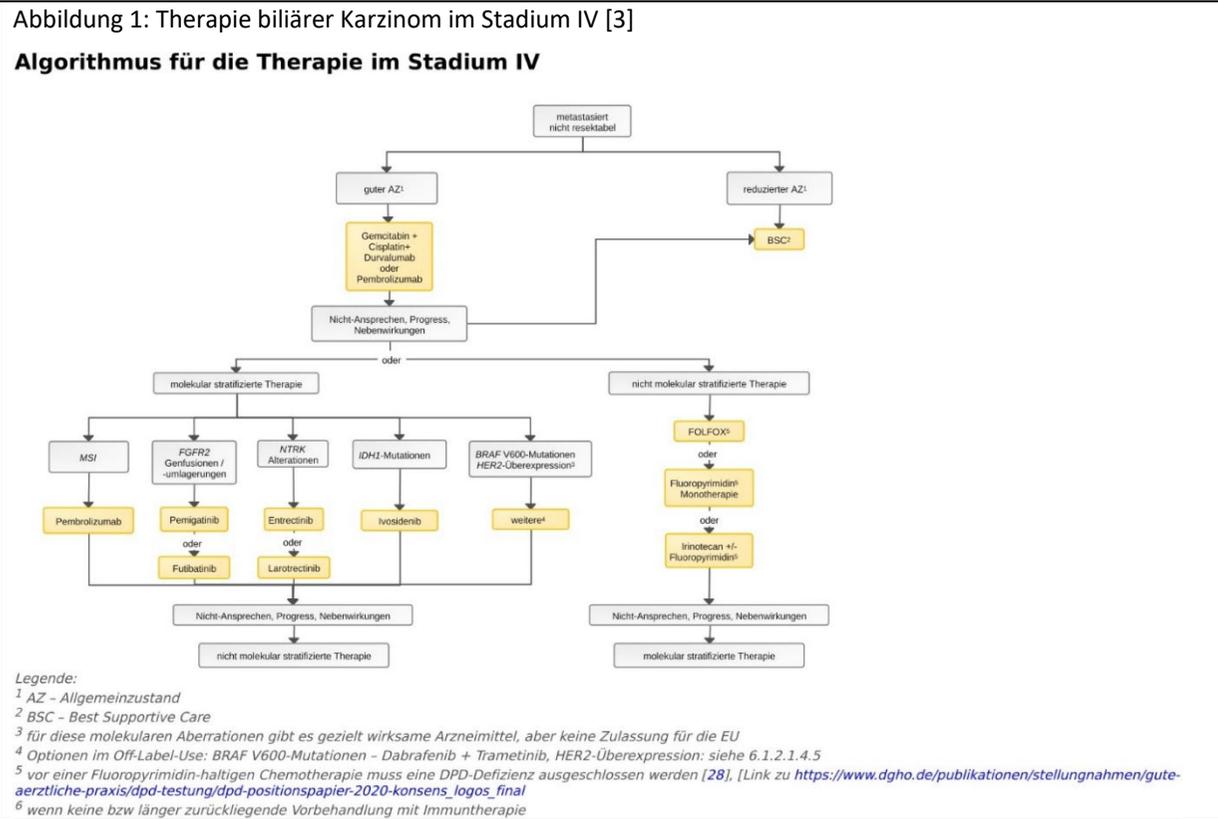
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann in Abhängigkeit vom Stadium, der Patientenselektion sowie dem Resektionsergebnis bei 20-50%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte die Therapie in der Regel multimodal erfolgen (insbesondere bei intrahepatischer Tumorlokalisation).</p> <p>Beim lokal fortgeschrittenen, biliären Karzinom wird zwischen resektablen und nicht-resektablen Tumoren differenziert. Bei nicht-resektablen oder metastasierten biliären Tumoren wird die systemische, antineoplastische Therapie empfohlen.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Über viele Jahre war der Behandlungsstandard für die palliative Erstlinientherapie für die europäischen Pat. durch die britische ABC-02 Studie definiert. In dieser zunächst einzigen Phase III-Studie für Pat. in der Erstlinientherapie mit biliären Tumoren (intra/extrahepatische, Gallenblasen- und Ampullenkarzinome) führte eine Kombinations-Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Median 3,6 Monate; HR 0,64; $p < 0,001$) gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie. Hierbei wurde mit der Kombination von Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1 und 8 sowie Wiederholung an Tag 22 ein gut verträgliches Therapieschema verwendet. So zeigte sich kein Unterschied in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin/Cisplatin vs Gemcitabin 1,5 % vs 1%; $p = 0,83$) sowie von Übelkeit (4,0% vs 3,5%; $p = 0,78$) und Erbrechen (5,1 vs 5,5%; $p = 0,65$) [4]. Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer randomisierten japanische Phase II Studie untermauert (3,5 Monate, HR 0,69, $p = 0,139$) [5].</p> <p>Dieser Standard hat sich 2023 geändert. Ein aktueller Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Durch die Hinzunahme des Immuncheckpoint-Inhibitors Durvalumab zur Gemcitabin/Cisplatin wurde die Ansprechrate gesteigert sowie die progresssfreie und die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängert. In der frühen Nutzenbewertung stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen fest.

Pembrolizumab ist ein weiterer Anti-PD-L1-Inhibitor. Daten von Phase-III-Studien zu Immuncheckpoint-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie fortgeschrittener biliärer Tumoren mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Erstautor / Jahr	Patienten-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (OR ⁴)	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
TOPAZ-1 [6]	nicht resektabel, nicht vorbehandelt	Cisplatin / Gemcitabin	Cisplatin / Gemcitabin + Durvalumab	810	17,1 vs 24,4 ⁶ 1,59 ⁷ p = 0,009	5,7 vs 7,2 0,76 ⁷ p = 0,0005	10,9 vs 12,6 0,77 p = 0,0008
KEYNOTE 966 [7]	nicht resektabel, nicht vorbehandelt	Cisplatin / Gemcitabin	Cisplatin / Gemcitabin + Pembrolizumab	1069	28,4 vs 29,3 ⁶ 1,0 ⁷ n. s.	5,6 vs 6,5 0,87 ⁷ p = 0,035	10,9 vs 12,7 0,83 p = 0,007

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>⁷Hazard Ratio für für Neue Therapie;</p> <p>Aufgrund der Daten aus der KEYNOTE 966-Studie wurde Durvalumab von der FDA im Oktober 2023, von der EMA im Dezember 2023 zugelassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>Die vom G-BA festgelegte ZVT entsprach dem bisherigen Standard. Dieser hat sich durch die Zulassung von Durvalumab geändert. Aktueller Standard ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin Fluoropyrimidin: 5-FU, Capecitabin <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.:</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>(AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin auch Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgestellt.</p> <p>Zudem ist die Kombinationstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin gemäß Anlage VI zum Abschnitt K</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>der Arzneimittel-Richtlinie bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege verordnungsfähig. Grundlage hierfür ist eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V, wonach die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin mit einer Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin verbunden ist.</p> <p>Aus der S3-Leitlinie sowie internationalen Leitlinien geht eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie bestehend aus Durvalumab, Cisplatin und Gemcitabin hervor. Dies entspricht auch den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS);</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>im Folgenden: Fachgesellschaften) zur Frage der Vergleichstherapie und den aktuellen Stellungnahmen der Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren.</p> <p>Diesbezüglich führten die Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren aus, dass der bisherige Standard in der systemischen Erstlinientherapie die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin war. Dies hat sich jedoch 2023 durch die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin geändert.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Ergebnisses der mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 abgeschlossenen Nutzenbewertung und der erst kürzlich angepassten Leitlinienempfehlungen wird Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin noch als eine recht neue Therapieoption eingeordnet, welche für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wird.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>Aus den vorgenannten Gründen wird für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE 966. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Finaler Datenschnitt war der 15. Dezember 2022.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 6:</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der im September 2019 begonnenen Studie KEYNOTE-966 vorgelegt.</p> <p>KEYNOTE-966 ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin verglichen wird. Untersucht werden Erwachsene mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene, nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Die Studie besteht aus 2 Kohorten: einer globalen Kohorte und einer chinesischen Extensionskohorte. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer nur die globale Kohorte vor. In dieser wurden 1069 Patientinnen und Patienten</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (N = 533) oder einer Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (N = 536) randomisiert zugeteilt.</p> <p>Die Studie wird in 185 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.</p> <p>Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 15.12.2022 zugrunde gelegt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidivierten/refraktären biliären Tumoren. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war der primäre Endpunkt von KEYNOTE 966. Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,83; Median 1,8 Monate). Der Effekt ist nachhaltig: nach 24 Monaten</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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)
	wurde der Anteil von überlebenden Pat. mit 24,9% im Pembrolizumab- und mit 18,1% im Placebo-Arm berechnet.	Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte von KEYNOTE 966. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,87; Median 0,9 Monate).</p> <p>Die Ansprechrate wurde durch Pembrolizumab nicht signifikant gesteigert.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde in der Studie KEYNOTE-966 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie mit dem EORTC QLQ-C30 und</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 erhoben.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vorgelegt. Diese werden der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt.</p> <p>Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für den Endpunkt Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.</p> <p>In dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 zeigt sich für die Endpunkte Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkung der Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. Hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>Bewertung der Ergebnisse zu dem Endpunkt Nebenwirkung der Behandlung bestehen aufgrund einer möglichen Doppelerfassung dieser Ereignisse sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch bei Sicherheitsendpunkten Unsicherheiten.</p> <p><i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin Nachteile in der Symptomatik für die Endpunkte Appetitverlust,</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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)
		Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkung der Behandlung.
	<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. Hier zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8:</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE-966 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 erhoben.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Es zeigt sich für keine der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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)
		Insgesamt ergibt sich damit hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten in KEYNOTE 866 bei 79% der Pat. im Pembrolizumab- und bei 75% im Placebo-Arm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 26,1% im Pembrolizumab- versus 22,8% im Placebo-Arm.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8 f.:</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.</p> <p><i>Immunvermittelte SUE</i></p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs) und Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs)</i></p> <p>Für die spezifischen UE Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs) und Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vor.</p> <p><i>Leberabszess (schwere UEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt Leberabszess (schwere UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Im Detail liegen sowohl ein Vorteil als auch Nachteile bei den spezifischen UE vor</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Abwägung der Effekte ist im wesentlichen nachvollziehbar. Die Nebenwirkungen werden nicht immer klar von Krankheitssymptomen differenziert.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.:</p> <p><u>Morbidität</u></p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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)
	Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	[...] In dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 zeigt sich für die Endpunkte Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkung der Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zu dem Endpunkt Nebenwirkung der Behandlung bestehen aufgrund einer möglichen Doppelerfassung dieser Ereignisse sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch bei Sicherheitsendpunkten Unsicherheiten
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Pembrolizumab wird regelhaft in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin eingesetzt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 19:</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung</u></p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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)
		Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Referenzen: Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2024
	<p>6. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten 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: 1</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>7. Diskussion</p> <p>Mit der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin wurde der zweite Immuncheckpoint-Inhibitor in die Erstlinientherapie von lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren eingeführt. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Dem Vorgehen bei Leitlinien und der bisherigen Praxis des AMNOG-Verfahrens folgend ist der aktuelle Standard die Kombination von Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin. Allerdings fehlt hier eine direkt vergleichende Studie.</p> <p><u>Indirekter Vergleich</u></p> <p>Die Studien TOPAZ-1 und KEYNOTE 966 sind nicht völlig identisch. In TOPAZ-1 wurde vorwiegend Pat. aus dem asiatischen Raum rekrutiert, während KEYNOTE eine größere Diversität aufweist. In KEYNOTE 966 konnte die Chemotherapie mit Gemcitabin nach den ersten 8 Zyklen fortgesetzt werden. Auch ist der Verlauf der Überlebenskurven unterschiedlich. Während in TOPAZ-1 die</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.:</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>Kurven erst nach 6 Monaten divergieren, zeigt sich in KEYNOTE 966 bereits frühzeitig ein Unterschied.</p> <p>Dennoch sind die Ergebnis ähnlich, siehe Tabelle 2. Entscheidend für den Einsatz von Durvalumab oder Pembrolizumab ist der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Ein signifikanter Einfluss auf die Lebensqualität ist nicht dokumentiert. Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um einen Median von 0,9 Monate ist klinisch wenig relevant.</p> <p><u>Expression von PD-L1</u></p> <p>Weder in TOPAZ-1 noch in KEYNOTE 966 ist die Expression von PD-L1 prädiktiv für das Ansprechen. Hierin unterscheiden sich die biliären Tumoren von den meisten anderen soliden Karzinomen. Neue Marker sind dringend erforderlich, um die relativ kleine Gruppe von Pat. zu identifizieren, die auch langfristig von der Immuntherapie profitieren können.</p>	<p>Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin auch Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgestellt.</p> <p>Zudem ist die Kombinationstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>verordnungsfähig. Grundlage hierfür ist eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V, wonach die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin mit einer Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin verbunden ist.</p> <p>Aus der S3-Leitlinie sowie internationalen Leitlinien geht eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie bestehend aus Durvalumab, Cisplatin und Gemcitabin hervor. Dies entspricht auch den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); im Folgenden: Fachgesellschaften) zur Frage der Vergleichstherapie und den aktuellen</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>Stellungnahmen der Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren.</p> <p>Diesbezüglich führten die Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren aus, dass der bisherige Standard in der systemischen Erstlinientherapie die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin war. Dies hat sich jedoch 2023 durch die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin geändert.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Ergebnisses der mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 abgeschlossenen Nutzenbewertung und der erst kürzlich angepassten Leitlinienempfehlungen wird Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin noch als eine recht neue Therapieoption eingeordnet, welche für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wird.</p> <p>Aus den vorgenannten Gründen wird für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren Cisplatin</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt. 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.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2023. [AWMF Leitlinienregister](#)
3. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guideline/html/index.html>
4. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362:1273–1281, 2010. [DOI:10.1056/NEJMoa0908721](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721)
5. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al.: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 103:469–474, 2010. [DOI:10.1038/sj.bjc.6605779](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605779)
6. Oh, DY, He AR Qin S et al.: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. N Engl J Med June 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
7. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al.: Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 401:1853-1865, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4)
8. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab (D-1025)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. Mai 2024
von 14:00 bis 14:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Frénoy

Frau Eberle

Herr Dr. Winter

Herr Dr. Menzler

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

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Frau Riediger-Röhm

Herr Dr. Weidl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Wißbrock

Herr Prof. Dr. Friedrich

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich heiße Sie erneut herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Pembrolizumab, die Zweite bzw. formal: Pembrolizumab, die Dritte, weil wir eben, in der vorangegangenen Anhörung, ja zwei Dossiers beraten haben.

Jetzt beraten wir: Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore. Wir haben hier ein neues Anwendungsgebiet; Basis sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März dieses Jahres, zu denen der pharmazeutische Unternehmer MSD und als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca und Servier Stellung genommen haben. Als Fachgesellschaften haben die Arbeitsgemeinschaft Internistische Dermatologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten eine gemeinsame Stellungnahme eingereicht. Außerdem hat der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Auch jetzt muss ich wieder die Anwesenheit feststellen; denn wir führen Wortprotokoll. Frau Frénoy ist wieder für den pharmazeutischen Unternehmer anwesend. Auch Frau Eberle, Herr Dr. Winter und Herr Dr. Menzler sind für MSD anwesend. Von der DGHO ist Herr Professor Dr. Wörmann zugeschaltet. Herr Professor Dr. Arnold ist noch nicht zugeschaltet. Ich sehe ihn nicht. – Okay, dann lassen wir das mal offen. Für Servier sind Frau Riediger-Röhm und Herr Dr. Weidl anwesend. Für AstraZeneca sind Frau Dr. Wißbrock und Herr Professor Dr. Friedrich zugeschaltet. Und für den vfa ist wieder Herr Dr. Rasch anwesend. Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Ich frage noch einmal nach Herrn Professor Arnold. – Nein. Er ist noch nicht da.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Danach werden wir die Frage- und Antwortrunde beginnen. – Frau Frénoy, Sie haben das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für diese Gelegenheit, noch einmal auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können.

Ich möchte Ihnen die Kollegen vorstellen, die jetzt hier mit mir zusammen im Raum sitzen. Dr. Jacob Menzler ist im Bereich Market Access Onkologie für das Dossier zuständig. Sonja Eberle vom Bereich HTA hat das Dossier maßgeblich erstellt. Und Dr. Stephan Winter ist Experte für gastrointestinale Onkologie in der Medizin. Ich bin – Sie haben mich, wie gesagt, schon gesehen – Edith Frénoy, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

In dieser Anhörung beschäftigen wir uns mit biliären Karzinomen. Das sind Krebserkrankungen, die in den Gallengängen oder der Gallenblase auftreten. An biliären Karzinomen erkranken in Deutschland ungefähr 7 500 Menschen pro Jahr. 60 bis 70 Prozent der Erkrankungen werden erst im fortgeschrittenen, inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden Stadium diagnostiziert. Für diese Patientinnen und Patienten ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate bei 3 Prozent für Frauen und bei 5 Prozent für Männer schlecht.

Im fortgeschrittenen Stadium kann nur noch palliativ behandelt werden – mit dem Ziel, das Leben zu verlängern und die Symptome zu lindern. Therapie der ersten Wahl ist eine systemische Therapie. Es besteht weiterhin ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin stellt einen klinisch bedeutsamen Therapiefortschritt für die Patientinnen und Patienten dar. Dieser Fortschritt wurde bereits vor Zulassung in die S3-Leitlinie aufgenommen. In der offenen, multizentrischen, randomisierten und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 966 konnte MSD eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin zeigen.

Zudem wurde die Zeit bis zur Folgetherapie verlängert, und Patientinnen und Patienten hatten ein niedrigeres Risiko, zu sterben. So konnte die 2-Jahres-Überlebensrate von 18 Prozent auf 25 Prozent erhöht werden. Das bekannte Sicherheitsprofil von Pembrolizumab wurde bestätigt.

Insgesamt ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom. – Vielen Dank. Wir stellen uns gerne der Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Frénoy. – Ich habe gesehen, dass Herr Professor Arnold jetzt zugeschaltet ist. – Jawohl. Ich sehe: Er nickt. Ich stelle also für das Protokoll fest: Herr Professor Arnold ist auch zugeschaltet, sodass beide Kliniker, Herr Arnold und Herr Wörmann, anwesend sind.

Meine erste Frage geht auch an die Kliniker. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ja darauf hingewiesen, dass auf der ESMO-Skala in der vorliegenden Indikation der klinische Nutzen von Pembrolizumab nur mit Grad 1 eingestuft wird. Zudem gehen Sie auf die Vergleichbarkeit von Pembrolizumab und Durvalumab jeweils in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ein. Das ist eine sehr spannende Situation. Vielleicht können Sie uns da einleitend ein bisschen mitnehmen und uns sagen, wie Sie hier die Head-to-Head-Situation, das Kopf-an-Kopf-Rennen, Pembro versus Durva jeweils mit den Kombinationspräparaten sehen. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange aber nur an. In der aktuellen S3-Leitlinie ist die Therapie für diese Entität jetzt Gemcitabin, Cisplatin und Durvalumab mit einer Soll-Empfehlung – also die stärkste Evidenz. Das macht es für Sie immer ein bisschen schwieriger. Vorhin haben wir es kritisiert, dass Sie so flexibel sind. Jetzt müssen wir Sie auffordern, so flexibel zu sein.

Für uns hat sich der Standard geändert, weil das Plateau in der Gruppe der Patienten, die länger überleben, mit Immuncheckpoint-Inhibitor deutlich höher ist. Das ist jetzt der Standard geworden. Das heißt, wenn wir formal ganz korrekt sind, dann muss das eigentlich gegeneinander verglichen werden. Uns ist völlig klar, dass es fast überhaupt keine vergleichenden Studien zwischen Immuncheckpoint-Inhibitoren gibt, auch hier nicht. Das ist sicher auch von vornherein nicht zu fordern.

Aber wenn man die Daten übereinanderlegt, dann sehen Sie, dass das mediane Überleben im Vergleichsarm und auch im Immuncheckpoint-Inhibitor-Arm fast auf den Monat identisch ist. Sie sehen auch relativ übereinstimmend, dass die Rate der Remissionen nicht steigt. Der Gewinn liegt wirklich darin, dass es unter diesen Therapien Langzeitüberlebende gibt.

Deswegen haben wir das relativ stark formuliert. Der Standard ist heute nicht mehr, die reine Chemotherapie zu geben. Der Standard ist jetzt die Kombinationstherapie. Wenn wir formal korrekt sind, müssen wir das dazu tun.

Die ESMO-Skala – Herr Arnold ist in der ESMO sehr aktiv – hat sehr stringente Kriterien. Da ist unter anderem progressionsfreies Überleben enthalten, da ist die Ansprechratenrate enthalten, und da zeigt sich kein deutlicher Unterschied zwischen den Armen. Der relative Unterschied zugunsten der Gesamtüberlebenszeit ist auch niedrig, sodass hier abweichend von dem, was wir sonst sehen, ein sehr niedriger Score herauskommt.

Ich glaube in der Tat, dass es hier ein Methodenproblem der Clinical Benefit Scale ist. Es ist immer ein Problem, wenn man Skalen macht, die auf Kommazahlen angewiesen sind, um gerade eine Signifikanzschwelle zu erreichen. Deswegen ist hier eine unterschiedliche Bewertung herausgekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Da bin ich ja beruhigt, dass auch andere Skalen Probleme haben, weil uns ja ansonsten die ESMO sehr häufig als Musterbeispiel präsentiert wird. – Herr Professor Arnold, erklären Sie es uns bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Professor Hecken, vielen Dank. – Nein. Ich habe keine weiteren inhaltlichen Ausführungen dazu. Es ist in der Tat so: Immer, wenn man mit fixen Zeitpunkten arbeitet oder mit Medianen und Medianverschiebungen, kommt man halt an diese Grenzen, wenn es nicht nur auf der Hazard Ratio, auf der Wahrscheinlichkeitsverbesserung beruht bzw. argumentiert wird. Insofern ist dem nichts hinzuzufügen.

Ich glaube, die Wertigkeit der Therapie, der Chemo-/Immuntherapie in Kombination, hat Professor Wörmann gut dargestellt. Stichwort ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale: Das ist ein methodisches Problem; das sehen wir. Das führt dazu, dass auch wir in der ESMO-MCBS ein lernendes System sind.

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

Frau Dr. Müller (KBV): Danke schön. – Es wurde eigentlich schon fast alles diskutiert, was ich fragen wollte. Ich habe nur noch eine kleine Nachfrage zum Stellenwert. Professor Hecken hat dazu ja schon gefragt.

Durvalumab, was wir bereits bewertet haben, versus Pembrolizumab-Ad-On zu diesen Cisplatin-Kombinationen: Gibt es – Sie haben gesagt, Sie finden es relativ vergleichbar, aber es gibt keine direkten Vergleiche – irgendwelche Alleinstellungsmerkmale aus Ihrer Sicht, irgendetwas, was Sie dazu bringen würde, sich für das eine oder das andere zu entscheiden, außer vielleicht der längeren Erfahrung, die Sie mit Durvalumab vermutlich haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, klinisch sehe ich keinen deutlichen Unterschied. Der Hauptunterschied für uns wäre der Preis. Und damit habe ich den Ball jetzt wieder locker zu Ihnen bzw. zu den Verhandlern im GKV-Spitzenverband zurückgespielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller (KBV): Nein, keine Nachfrage. – Ich musste bloß lachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich auch.

Frau Dr. Müller (KBV): Wir haben mit dem Preis gar nichts zu tun; das will ich nur noch einmal festhalten. Das kommt hinterher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich bin für die KBV hier. Ich habe damit nichts zu tun. Ja, es ist schon klar, dass sich das, was wir jetzt sehen, darauf auswirken wird; das ist uns klar.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gut, dann kann ich noch mal seriös antworten. Wir sehen wirklich keinen Unterschied. Wir sehen die Rate nicht unterschiedlich. Wenn Sie sich auch noch mal die Abbruchraten angucken, sehen Sie: Auch das ist ungefähr gleich. Sie sehen aber interessanterweise hier auch, dass eine relativ hohe Abbruchrate von weit über 20 Prozent in der reinen Chemotherapie vorhanden ist. Die wird dann noch auf etwas über 25 Prozent in der Kombination gesteigert. Also: Es ist schon eine belastende Therapie. Aber auch hier sind die Daten ähnlich, wie wir es in der ersten Stellungnahme oder im ersten Verfahren mit

Durvalumab gesehen haben. Das ist das, was diese Therapie auch in der Kombination macht und die Belastung von den Patienten auch sehr ähnlich erlebt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Weitere Fragen? – Herr Kranz, IQWiG.

Herr Kranz (IQWiG): Vielen Dank. – Ich habe auch an die Kliniker eine Frage. Und zwar ist es hier in der Studie so gewesen, dass die Behandlung mit Cisplatin sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm auf maximal acht Zyklen begrenzt war, während die Behandlung mit Gemcitabin bis zum Progress oder bis zur zu hohen Toxizität weitergeführt wurde.

Mich würde interessieren: Wie machen Sie das denn in der klinischen Versorgung? Also: Geben Sie das Cisplatin auch beschränkt auf maximal acht Zyklen? Und geben Sie das Gemcitabin dann weiter, oder geben Sie beides weiter? Und: Wie verändert sich das potenziell, auch wenn man jetzt den Checkpoint-Inhibitor noch dazu nimmt? Gehen Sie dann anders vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das möchte Herr Arnold beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, er quengelt so richtig. Ich merke das, ja.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Er hat immerhin ein X in den Chat geschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Vielen Dank. Extrem gute Frage. – Wir versuchen, Cisplatin so kurz wie möglich zu geben. Es wird keiner darauf drängen, die Substanz länger als acht Zyklen zu geben – einfach aufgrund der kumulativen Toxizität.

Und bezüglich der weiteren Gabe von Gemcitabin – das war Ihre Frage – würde ich sagen: Da trennt sich so ein bisschen die Gläubigenschaft in Protestanten und Katholische oder wie auch immer wir es sagen wollen. Es gibt keinen richtigen Grund, zu glauben, dass Gemcitabin-Weitergabe einen Unterschied macht gegenüber dem Aufhören der Chemotherapie und dem ausschließlichen Weiterführen des Checkpoint-Inhibitors. Das Design der beiden Studien zeigt einfach, dass es da keinen richtigen Konsens gibt und man auch keine größeren Wirksamkeitsunterschiede erwartet. Unbeschadet dessen würden wir den Checkpoint-Inhibitor schon weitergeben, auch mit dem sicheren Glauben daran, dass das auch ohne die ergänzende Chemotherapie wirksam ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Kranz (IQWiG): Nein, wunderbar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann sind wir durch. Wir brauchen es nicht künstlich zu verlängern.

Frau Frénoy, dann dürfen Sie jetzt noch einmal zusammenfassen. Das ging ja jetzt flott.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. – Sie haben recht: Es ging flott.

Wir haben trotzdem noch mal das Thema zweckmäßige Vergleichstherapie angesprochen, aber anders als in der letzten Anhörung.

Ich würde vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers einfach noch einmal auf die Planungssicherheit aus unserer Sicht eingehen. Klinische Studien, wie Sie natürlich sehr gut wissen, werden über mehrere Monate bzw. Jahre geplant. Und wir haben eine zweckmäßige Vergleichstherapie operationalisiert, die auch mit dem G-BA besprochen wurde, und diese ist halt, wie sie ist.

Zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet, das wir heute besprochen haben: Wie bereits im Eingangsstatement erwähnt: Metastasierte biliäre Tumore sind aggressiv und schreiten

schnell voran. Die Patientinnen und Patienten überleben in dieser palliativen Situation nicht lange, in der Regel nicht ein Jahr. Von daher ist diese Verlängerung der medianen Überlebenszeit um fast zwei Monate von großer Bedeutung; das stellt eine klinisch bedeutsame Verbesserung dar.

Da das bekannte Sicherheitsprofil von Pembrolizumab bestätigt wurde, bringt Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin einen gut einsetzbaren Therapiefortschritt in diesem Anwendungsgebiet.

Wir bedanken uns noch einmal ganz herzlich. Wir sind zuversichtlich, dass der G-BA die beste Entscheidung für die Patientinnen und Patienten treffen wird. Noch einmal vielen Dank und weiterhin gute Gespräche in den nächsten Anhörungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Danke an Sie und Ihr Team. – Danke an Herrn Professor Arnold und an Herrn Professor Wörmann, dass auch sie uns wieder zur Verfügung gestanden haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss: 14.17 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: 2023-B-219 Pembrolizumab

Stand: Dezember 2023

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

**Pembrolizumab
[biliäres Karzinom]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Durvalumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

XXI. Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege: Systemische, medikamentöse Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen, rezidivierten oder metastasierten Karzinomen der Gallenblase und/oder Gallenwege.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Keytruda ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	Imfinzi in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-219 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. September 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCA	cholangiocarcinoma
EASL	European Association for the Study of the Liver
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GemCis	gemcitabine+cisplatin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
iCCA	Intrahepatic cholangiocarcinoma
ILCA	International Liver Cancer Association
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 16.09.2021 durchgeführt, die folgenden am 02.06.2022 und 22.08.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1131 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Azizi AA et al., 2021 [1].

Chemotherapy for advanced gallbladder cancer (GBC): A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

This meta-analysis examines the outcomes from systemic chemotherapy regimens reported so far in the literature, and derives pooled outcomes to provide a benchmark for future GBC-specific clinical trials.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with advanced (including locally advanced, recurrent or metastatic) GBC treated with reporting at least one of the preselected outcome measures

Intervention/Komparator

- systemic chemotherapy alone (any line)

Endpunkte:

- overall radiological response rate (ORR), disease control rate (DCR), median overall survival (OS), median progression free survival (PFS) or time to progression (TTP)

Recherche/Suchzeitraum:

- updated on 02 March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias and study quality was independently assessed for every study; these were assessed exploring three aspects: 1) Study design (prospective (low-risk of bias / high-quality) vs retrospective (high-risk of bias / poor-quality)); 2) Criteria for radiological response (RECIST (low-risk of bias / high-quality) vs other (high-risk of bias/poor quality)); and 3) If all three key outcome measures (ORR, PFS/TTP and OS) were reported for GBC population (low-risk of bias/high quality) or not (high-risk of bias / poor-quality). Only studies meeting criteria of low-risk of bias / high-quality for all these three aspects were classified as “overall low-risk of bias / high-quality” studies.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 58 eligible studies (n = 1,986 patients)
- Cisplatin/gemcitabine (33 % of patients), gemcitabine/oxaliplatin (14 %) or gemcitabine monotherapy (9%)

Charakteristika der Population:

Pooled Baseline Characteristics.

		Number of study arms with data reported	Number of patients with data reported	Pooled percentage (95% CI) or weighted mean (95% CI)	Sensitivity analysis (number of overall high-quality studies)	Sensitivity analysis (overall high-quality studies) Pooled percentage (95% CI) or weighted mean (95% CI)
Age (years)	Reported age	23	801	58.7 (56.2–61.3)	11	56.5 (51.4–61.6)
Gender	Female	23	503/794	63.3% (59.9–66.7)	11	189/277 = 68.2% (62.3–73.7)
	Male	23	291/794	36.7% (33.3–40.1)	11	88/277 = 31.8% (26.3–37.6)
Histological subtype	Adenocarcinoma	28	722/756	95.5% (93.8–96.9)	8	202/202 = 100% (98.2–100)
	Carcinoma (NOS)	2	34/778	4.4% (3.0–6.1)	0	n/a
Performance Score (ECOG)	0	13	140/495	28.3% (24.4–32.5)	6	44/121 = 36.4% (27.8–45.6)
	1	13	278/495	56.2% (51.7–60.6)	6	59/121 = 48.8% (39.6–58.0)
	2	13	66/495	13.3% (10.3–16.4)	6	18/121 = 14.8% (8.4–21.5)
	3	13	11/495	2.2% (1.1–3.9)	6	0/121 = 0% (0–3.0)
Previous Curative Surgery	Yes	11	134/475	28.2% (24.2–32.5)	5	48/121 = 39.7% (30.8–46.9)
Prior Biliary Drainage	Yes	3	61/211	28.9% (22.9–35.5)	2	12/38 = 31.6% (17.5–48.7)
Local Invasion into Liver	Yes	5	85/251	33.9% (28.0–40.0)	3	27/64 = 42.2% (29.9–55.2)
Metastatic Disease	Yes	9	224/300	74.7% (69.3–79.5)	6	96/140 = 68.6% (60.2–76.1)
>1 Metastatic Organ Site	Yes	3	76/128	59.4% (50.3–67.9)	0	n/a
Metastasis to the Lung	Yes	7	45/353	12.7% (9.5–16.7)	3	7/64 = 10.9% (4.5–21.2)
Metastasis to the Liver	Yes	14	233/486	47.9% (43.4–52.5)	6	72/166 = 43.4% (35.7–51.3)
Metastasis to Distant Lymph Node	Yes	7	203/367	55.3% (50.1–60.5)	3	32/64 = 50.0% (37.2–62.8)
Metastasis to Bone or Muscle	Yes	4	18/252	7.1% (4.3–11.1)	2	4/49 = 8.1% (2.3–19.6)
Metastasis to the Peritoneum	Yes	6	70/338	20.7% (16.5–25.4)	2	9/49 = 18.4% (8.8–32.0)

Sensitivity analysis including only studies with overall high-quality is provided. NOS: not otherwise specified; CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

- The majority of patients were treated as part of non-randomised phase II studies (38.5 %), with chemotherapy in the first-line advanced setting [91.9 % of patients; mean patients per study arm 70.3 (95 % CI, 53.9–86.7)], or with chemotherapy schedules containing doublet combinations [72.9 % of patients; mean patients per study arm 83.0 (95 % CI, 62.3–103.7)].

Qualität der Studien:

- The majority of studies (43 of the 60 studies; 71.6 %) met criteria of “overall high-risk of bias / low-quality”

Studienergebnisse:

- Estimated pooled overall radiological response rate (ORR), and pooled weighted mean progression-free (PFS) and overall survivals (OS) were 23.2 % (95 %–CI 20.0–26.5) (I2: 52.5 % (p < 0.001)), 4.8 months (95 %–CI 4.3–5.2) and 8.3 months (95 %CI 7.6–8.9), respectively. Patients with non-GBC BTCs achieved a lower ORR than GBC [odds ratio 0.65 (95 % CI, 0.50–0.84)].



		Best Radiological Response					Measures of Survival			
		Estimated Pooled Proportion % (95% CI)					Pooled Weighted Median Months (95% CI)			
		Heterogeneity I ² (heterogeneity P-value)					Number of study arms with data available			
		Complete Response	Partial Response	ORR	Stable Disease	DCR	Progressive Disease	TTP/PFS	OS	
All studies		0.4% (0.0–1.1) I ² : 5.1% (0.377)	21.2% (17.6–25.1) I ² : 55.0% (0.000)	23.2% (20.0–26.5) I ² : 52.5% (0.000)	35.9% (31.0–40.9) I ² : 64.6% (0.000)	62.4% (57.4–67.2) I ² : 64.1% (0.000)	31.8% (26.1–37.7) I ² : 74.1% (0.000)	4.8 (4.3–5.2) 38 study arms	8.3 (7.6–8.9) 45 study arms	
	All studies (Sensitivity analysis; overall high-quality studies)		1.1% (0.1–2.9) I ² : 0.0% (0.607)	23.2% (16.4–30.7) I ² : 58.4% (0.001)	27.4% (19.9–35.5) I ² : 62.4% (0.000)	29.5% (20.5–39.4) I ² : 71.9% (0.000)	59.3% (48.0–70.1) I ² : 76.4% (0.000)	33.8% (22.2–44.1) I ² : 72.9% (0.000)	4.6 (3.7–5.5) 18 study arms	7.9 (6.3–9.4) 17 study arms
		Type of Study	Randomised Phase III	0.0% (0.0–1.6) I ² : n/a	29.6% (21.6–38.3) I ² : n/a	25.5% (19.5–32.1) I ² : 45.4% (0.139)	51.3% (42.1–60.4) I ² : n/a	81.4% (73.7–88.0) I ² : n/a	18.6% (12.0–26.3) I ² : n/a	5.2 (0–14.8) 2 study arms
Line			Other	0.5% (0.00–1.3) I ² : 3.3% (0.412)	20.6% (16.8–24.6) I ² : 52.5% (0.000)	23.0% (19.5–26.7) I ² : 53.1% (0.000)	34.8% (29.7–40.0) I ² : 63.4% (0.000)	60.8% (56.0–65.5) I ² : 56.2% (0.000)	32.9% (26.8–39.2) I ² : 73.8% (0.000)	4.7 (4.2–5.1) 36 study arms
	1		0.6% (0.1–1.6) I ² : 14.3% (0.229)	20.4% (16.5–24.6) I ² : 55.9% (0.000)	22.7% (19.4–26.2) I ² : 54.6% (0.000)	36.3% (30.9–42.0) I ² : 68.1% (0.000)	62.6% (57.1–67.9) I ² : 67.2% (0.000)	31.2% (25.0–37.8) I ² : 75.7% (0.000)	4.9 (4.4–5.3) 32 study arms	8.2 (7.5–8.8) 41 study arms
	2/3	0.0% (0.00–1.4) I ² : 0.00% (0.868)	23.4% (10.8–38.7) I ² : 54.6% (0.111)	26.0% (14.9–38.6) I ² : 35.4% (0.185)	32.0% (23.4–41.3) I ² : 0.00% (0.828)	58.2% (48.6–67.5) I ² : 0.00% (0.528)	41.1% (31.6–51.0) I ² : 0.00% (0.378)	3.1 (1.5–4.9) 4 study arms	7.0 (0–20.5) 2 study arms	
Total Number of Chemotherapy Drugs	1	0.0% (0.0–1.2) I ² : 0.00% (0.967)	16.4% (9.5–24.6) I ² : 54.2% (0.025)	18.5% (12.8–24.9) I ² : 48.5% (0.013)	37.4% (27.8–47.4) I ² : 66.5% (0.000)	57.2% (46.9–67.1) I ² : 67.2% (0.000)	42.2% (28.5–56.5) I ² : 77.9% (0.000)	3.7 (2.7–4.6) 10 study arms	7.9 (5.6–10.2) 11 study arms	
	2	0.6% (0.0–1.9) I ² : 25.4% (0.115)	21.6% (16.9–26.5) I ² : 59.6% (0.000)	23.2% (19.5–27.1) I ² : 51.1% (0.000)	34.9% (28.2–41.9) I ² : 70.9% (0.000)	63.8% (57.3–70.2) I ² : 68.2% (0.000)	28.6% (22.2–35.4) I ² : 71.7% (0.000)	4.9 (4.3–5.4) 24 study arms	8.2 (7.4–8.9) 28 study arms	
	3/4	0.6% (0.0–4.2) I ² : 0.0% (0.439)	29.0% (20.3–38.4) I ² : 0.00% (0.869)	35.8% (25.4–46.8) I ² : 31.6% (0.187)	36.6% (27.3–46.3) I ² : 0.00% (0.638)	68.1% (58.6–77.0) I ² : 0.00% (0.817)	24.7% (16.0–34.5) I ² : 0.00% (0.429)	5.9 (5.2–6.7) 4 study arms	9.9 (8.5–11.3) 6 study arms	
Gemcitabine Containing Chemotherapy	Yes	0.9% (0.0–2.5) I ² : 40.5% (0.026)	22.0% (17.3–27.1) I ² : 56.2% (0.001)	23.9% (20.2–27.8) I ² : 47.9% (0.001)	40.8% (35.0–46.8) I ² : 59.7% (0.000)	67.3% (61.1–73.2) I ² : 61.8% (0.000)	24.8% (19.5–30.4) I ² : 58.6% (0.001)	5.1 (4.5–5.6) 25 study arms	8.8 (8.1–9.5) 26 study arms	
	No	0.1% (0.0–1.1) I ² : 0.0%	20.2% (14.3–26.6) I ² : 55.9%	22.0% (16.6–28.0) I ² : 58.5%	29.0% (21.6–37.0) I ² : 61.3%	54.6% (47.6–61.5) I ² : 43.9%	40.3% (31.4–49.6) I ² : 67.7%	3.8 (3.2–4.4) 13 study arms	7.1 (5.8–8.4) 19 study arms	

	Complete Response	Partial Response	ORR	Stable Disease	DCR	Progressive Disease	TTP/PFS	OS	
	(0.993) 19 study arms	(0.002) 19 study arms	(0.000) 27 study arms	(0.000) 17 study arms	(0.028) 17 study arms	(0.000) 16 study arms			
Platinum Containing Chemotherapy	Yes	0.8% (0.0-2.3) I ² : 35.1% (0.047) 24 study arms	23.7% (18.6-29.1) I ² : 60.8% (0.000) 24 study arms	27.1% (22.8-31.7) I ² : 56.9% (0.000) 32 study arms	36.3% (29.9-42.9) I ² : 67.8% (0.000) 22 study arms	65.5% (59.1-71.6) I ² : 65.3% (0.000) 22 study arms	25.8% (20.2-31.8) I ² : 65.1% (0.000) 21 study arms	4.9 (4.4-5.5) 22 study arms	8.5 (7.8-9.1) 23 study arms
	No	0.1% (0.0-1.1) I ² : 0.00% (0.986) 17 study arms	17.8% (12.6-23.5) I ² : 45.4% (0.022) 17 study arms	18.2% (13.9-22.8) I ² : 40.9% (0.014) 28 study arms	35.3% (27.6-43.4) I ² : 61.2% (0.001) 17 study arms	58.1% (50.2-65.9) I ² : 61.8% (0.000) 18 study arms	42.1% (31.7-52.8) I ² : 72.1% (0.000) 13 study arms	4.1 (3.3-4.8) 16 study arms	7.9 (6.2-9.5) 22 study arms
Type of chemotherapy	CisGem	0.5% (0.0-3.3) I ² : 57.1% (0.040) 6 studies	20.4% (12.4-29.5) I ² : 68.7% (0.007) 6 studies	22.6% (16.6-29.2) I ² : 59.3% (0.012) 9 studies	43.7% (31.6-56.2) I ² : 78.1% (0.000) 6 studies	69.0% (56.7-80.1) I ² : 78.6% (0.000) 6 studies	19.8% (11.6-29.4) I ² : 71.7% (0.003) 6 studies	4.8 (3.8-5.8) 6 studies	8.6 (7.2-9.9) 7 studies
	GemOx	1.9% (0.0-6.1) I ² : 19.3% (0.292) 5 studies	18.8% (6.6-34.7) I ² : 75.9% (0.002) 5 studies	23.8% (14.5-34.4) I ² : 64.6% (0.010) 7 studies	34.6% (23.0-47.1) I ² : 52.0% (0.080) 5 studies	60.4% (36.9-81.8) I ² : 86.3% (0.000) 5 studies	29.0% (18.1-41.2) I ² : 51.9% (0.081) 5 studies	5.3 (3.3-7.3) 6 studies	8.3 (6.9-9.7) 6 studies
Treatment until Progression	Yes	0.0% (0.0-0.05) I ² : 0.0% (1.000) 27 study arms	22.3% (17.1-27.9) I ² : 58.9% (0.000) 27 study arms	23.4% (18.8-28.3) I ² : 55.9% (0.000) 36 study arms	36.6% (30.9-42.4) I ² : 52.4% (0.001) 25 study arms	63.0% (57.6-68.2) I ² : 46.0% (0.006) 26 study arms	30.2% (23.0-37.9) I ² : 71.9% (0.000) 22 study arms	4.7 (4.2-5.3) 22 study arms	8.4 (7.4-9.4) 27 study arms
	No	1.4% (0.0-5.0) I ² : 64.9% (0.006) 8 study arms	20.2% (13.5-27.8) I ² : 60.5% (0.013) 8 study arms	25.3% (19.3-31.8) I ² : 62.5% (0.002) 12 study arms	32.3% (20.0-45.8) I ² : 84.5% (0.000) 8 study arms	58.4% (42.6-73.4) I ² : 88.1% (0.000) 8 study arms	33.1% (20.5-47.0) I ² : 85.2% (0.000) 8 study arms	4.7 (3.7-5.8) 8 study arms	8.6 (7.3-9.9) 9 study arms

Sensitivity analysis including only studies with overall high-quality is provided. *CI*: confidence interval; *ORR*: objective response rate; *DCR*: disease stabilisation rate; *TTP*: time to progression; *PFS*: progression free survival; *OS*: overall survival; *CisGem*: cisplatin gemcitabine; *GemOx*: gemcitabine oxaliplatin.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this is the largest meta-analysis ever conducted providing specific outcomes for chemotherapy-treated advanced GBC. We identified that GBC-specific data is poorly-reported in the literature; despite this we were able to provide pooled outcome data for advanced GBC of use for future study design. This study showed that radiological response rates for GBC seems to be higher than for other forms of BTC, which unfortunately does not translate into longer PFS/OS. This fits with the emerging data that GBC is clinically and molecularly distinct from other BTCs. In order to inform future GBC-specific treatment strategies, GBC-specific outcomes should be reported in all BTC trials and we would encourage pre-specified statistical approaches to analyse GBC outcomes. The current management with gemcitabine and cisplatin is the chemotherapy choice supported by the strongest scientific evidence and remains current standard of care. However, radiological response rate and survival in advanced GBC remain poor and there is a need to improve therapeutic options for these patients. Strategies such as intensification of chemotherapy, development of new chemotherapy agents, identification of novel targeted therapies and immunotherapeutics remain avenues for investigation for this poor-prognosis malignancy with high unmet need.

3.3 Leitlinien

EASL-ILCA, 2023 [2].

EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma

Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines were formulated with the objective of guiding physicians towards an evidence-based approach to the diagnostic, prognostic, and therapeutic management of iCCA. Clinical recommendations, from diagnostic suspicion to diagnosis, staging and treatment, are formulated in a pragmatic manner that considers the clinical outcomes with the greatest impact as well as patient needs.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte wurden dargelegt aber es wurde nicht ausgeführt, wie damit im Erstellungsprozess umgegangen wurde.
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz. Es wurde nicht dargelegt, ob die ausgewählte Literatur auch systematisch hinsichtlich ihrer Qualität bewertet wurde.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Keine Angaben zur regelmäßigen Überprüfung der Aktualität.

Recherche/Suchzeitraum:

- For the evaluation of evidence, a systematic literature review was carried out using PubMed, Scopus, Embase and/or the Cochrane library
- Suchzeitraum nicht angegeben

LoE

Level	Criteria	Simple model for high, intermediate and low evidence
1	Systematic reviews (SR) (with homogeneity) of randomised controlled trials (RCT)	Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk
2	Randomised controlled trials (RCT) or observational studies with dramatic effects; systematic reviews (SR) of lower quality studies (i.e. non-randomised, retrospective)	
3	Systematic reviews (SR) of lower quality studies (i.e. non-randomised, retrospective)	Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate
4	Case-series, case-control, or historically controlled studies (systematic review is generally better than an individual study)	
5	Expert opinion (mechanism-based reasoning)	Any estimate of effect is uncertain

GoR

Grade	Wording	Criteria
Strong	Shall, should, is recommended. Shall not, should not, is not recommended	Evidence, consistency of studies, risk-benefit ratio, patient preferences, ethical obligations, feasibility
Weak or open	Can, may, is suggested. May not, is not suggested.	

- Recommendations were submitted for voting to the Delphi group where the classification of consensus strength was as follows: Strong consensus if >95% agreement, consensus if >75-95% agreement, majority agreement if >50-75% agreement, no consensus if <50% agreement.

Methodische Anmerkungen

Es handelt sich um eine Leitlinie mit systematischer Recherche und systematischer Evidenzauswahl. Der Suchzeitraum wurde nicht angegeben und es wurden keine ausreichenden Angaben zu Art und Umfang der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien vorgenommen.

Empfehlungen

Treatment of unresectable disease

Is systemic chemotherapy the first-line option for patients with localised, unresectable iCCA with a good performance status?

Recommendations

Patients with unresectable iCCA and good performance status should be treated with GemCis (as first-line chemotherapy), with the addition of durvalumab where available (LoE 1, strong recommendation, strong consensus).

Most patients with iCCA present with large, unresectable tumours and therefore the decision on the best treatment option involves a complex decision-making process requiring multidisciplinary evaluation. Different therapeutic approaches are available for iCCA, including systemic and targeted molecular therapies, locoregional treatments and radiation; however, optimal patient selection for each modality is unclear.

An OS benefit of chemotherapy over best supportive care was demonstrated through a randomised-controlled study in patients with pancreatic and biliary cancer.¹⁹¹ Phase III randomised-controlled studies and a meta-analysis confirmed that GemCis improved OS and PFS significantly compared to gemcitabine alone in patients with advanced biliary tract cancer.^{192–194} A subgroup analysis from this meta-analysis suggested that patients with good performance status (ECOG PS 0-1) and iCCA benefited from GemCis vs. gemcitabine alone (4). EGFR or VEGFR inhibitors did not improve the efficacy of GemCis.^{195–197} Recently, durvalumab plus GemCis significantly improved OS (12.8 vs. 11.5 months; HR 0.80; 95% CI 0.66–0.97; p = 0.021) compared with placebo plus GemCis in patients with chemotherapy-naïve advanced biliary tract cancer and ECOG PS = 0-1.¹⁹⁸ The TOPAZ-1, a double-blind, placebo-controlled, phase III study confirmed the benefit of durvalumab + GemCis in terms of OS, PFS and objective response rate (ORR).¹⁹⁹ A phase II study also demonstrated promising results with nab-paclitaxel in addition to GemCis in patients with unresectable biliary tract cancer and an ECOG PS of 0 or 1.²⁰⁰

In summary, evidence indicates that patients with unresectable, advanced iCCA and good performance status should be treated with GemCis (as first-line chemotherapy), with the addition of durvalumab where available.

Can patients with impaired performance status (e.g. ECOG PS2) be offered modified systemic chemotherapy?

Recommendations

In patients with iCCA and impaired performance status, gemcitabine monotherapy or plus S-1 combination therapy may provide comparable efficacy with fewer adverse events (LoE 2, weak recommendation, consensus).

A randomised phase II trial of chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer and an ECOG PS of 0-2 reported the median time-to-progression or OS were comparable between gemcitabine plus S-1 combination therapy and gemcitabine alone.²⁰¹ The gemcitabine alone group experienced fewer haematologic adverse events or skin rash. A randomised phase III trial demonstrated that OS of patients treated with gemcitabine plus S-1 was not inferior to that of patients treated with GemCis, with fewer haematologic adverse events.²⁰² A randomised phase II trial reported that PFS/OS were similar in patients receiving cisplatin plus S-1 compared to GemCis, with fewer haematologic adverse events.²⁰³ The retrieved literature indicates that gemcitabine plus S-1 or gemcitabine monotherapy can provide comparable efficacy with fewer adverse events. Notably, in these studies,^{201–203} only a minority of patients (3-14%) had ECOG PS 2 and thus, further studies in this population are needed.

Locoregional treatment

Does locoregional therapy with transarterial procedures (selective internal radiation therapy, chemoembolisation and intra-arterial chemotherapy) offer a survival benefit compared to systemic therapy in unresectable, locally advanced iCCA?

Recommendations

Transarterial procedures (selective internal radiation therapy, chemoembolisation and intra-arterial chemotherapy) are feasible and safe, and may be a reasonable alternative in selected patients with unresectable disease (**LoE 4, weak recommendation, consensus**).

Unfortunately, none of the evaluated studies answering the key question was randomised (there was a randomised controlled trial evaluating selective internal radiation therapy vs. systemic therapy, the SIRCCA trial, but this was prematurely interrupted because of low recruitment and the preliminary results are not reported) and all studies examined were retrospective, descriptive, and none compared locoregional therapies vs. systemic therapies in locally advanced iCCA. Most studies were performed at a single centre, with small sample sizes and a relevant proportion of patients with advanced iCCA (stage IV), which invalidate any conclusions.^{176,177,204–216}

In summary, data on locoregional therapy with transarterial procedures as an alternative to systemic therapy in unresectable, locally advanced iCCA is scarce and the LoE is low. Transarterial procedures are feasible and safe, and may be a good alternative in some patients with unresectable disease, but comparative studies evaluating survival benefit are needed.

Is thermal ablation a reliable alternative to surgical treatments for single <2 cm iCCA?

Recommendations

In unresectable or inoperable patients with a single <2 cm iCCA, thermal ablation can be considered as a good alternative, as it is feasible and safe (**LoE 4, weak recommendation, consensus**).

Unfortunately, none of the studies addressing the key question was randomised and the studies examined were retrospective, descriptive, and only two of them compared ablation vs. resection.^{217,218} Both studies were retrospective, included a relatively low number of patients, evaluated recurrent iCCA after previous resection, and did not describe the outcome of patients with single tumours <2 cm. In both studies, thermal ablation offered similar outcomes as resection, with the number of nodules serving as an independent

prognostic factor. Other studies did not compare ablation vs. resection, and they report a median OS of around 30 months. Only two retrospective, single-centre studies reported with detail the outcomes of patients with single <2 cm iCCAs: Chu et al. 2021²¹⁹ reported a median OS of 33 months in 23 patients with <2 cm tumours and Diaz-González et al. 2020²²⁰ reported a median OS of 94 months in 10 patients (four of them were alive at the end of follow-up).

In summary, data on the outcomes associated with thermal ablation as an alternative to resection for very early iCCA is scarce and the LoE is low. Ablation is feasible and safe, and may be a good alternative in unresectable patients, but better comparative studies are needed.

Studies on radiofrequency or microwave ablation alone or in combination with chemotherapeutics in patients with advanced unresectable iCCA, or resistance/intolerance to chemotherapeutics are scarce, very heterogeneous and randomised clinical trials are virtually absent. Therefore, the panel has refrained from formulating a key question.

Radiation therapy

Is external beam ablative dose radiation therapy a reliable alternative to systemic therapy in unresectable, liverlimited iCCA?

Recommendations

Due to insufficient evidence, we cannot recommend in favour or against external beam ablative dose radiation therapy as an alternative to systemic therapy in unresectable liver-limited iCCA (**LoE 4, no recommendation can be provided, consensus**).

None of the studies addressing the key question was randomised and all studies examined were retrospective, descriptive, and none compared external radiotherapy vs. systemic therapies in locally advanced iCCA. In addition, most studies were performed at a single centre, with small sample sizes, while the treatment modality was very heterogeneous among the studies, and a relevant proportion of patients had advanced iCCA (stage IV), which invalidate any conclusions. 221–230 Only one study was reported as prospective,²²⁸ but most patients were already treated with chemotherapy. The reported outcome in terms of OS was very heterogeneous due to the inclusion of different patient profiles.

In summary, data on external beam ablative dose radiation therapy as an alternative to systemic therapy in unresectable, locally advanced iCCA are scarce and the LoE is low. Comparative studies are needed and no recommendation can be made according to the available evidence.

Regarding the potential benefits of external beam radiotherapy, stereotactic body radiotherapy, proton beam therapy alone or in combination with chemotherapy in advanced unresectable iCCA, resistant or intolerant to systemic therapies, the available literature is scarce, of low quality due to the low number of patients enrolled, the heterogeneity of patients and combined treatments, and the retrospective nature of most studies. In addition, the vast majority of studies deal with pCCA rather than iCCA. Therefore, the panel decided to avoid formulation of key questions on combinations of radio- and chemotherapy.

AWMF, 2023 [3,4]

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

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 3.0.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabelle fand zwischen August 2021 und Oktober 2021 statt

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensstärke

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

Empfehlungen

4.5.3 Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

4.38	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumorthherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.	
	Starker Konsens	

Bei Patienten mit grenzwertig resektablen Tumoren, kann als individuelles Konzept eine Chemotherapie mit kurzfristiger erneuter Evaluation der Operabilität durchgeführt werden. Hierbei liegen weder Daten zu einer standardisierten Definition der Resektabilität noch zur systemischen palliativen Therapie vor. Die Chemotherapie sollte in Analogie zur palliativen Chemotherapie erfolgen. Die Ansprechraten zwischen der Dreifachtherapie mit Gemcitabin, Cisplatin + Durvalumab und der Zweifachtherapie mit Gemcitabin und Cisplatin unterscheiden sich mit 26,7 % [736], bzw. 26,1 % [737], nicht. Interessant ist, dass in der Studie von Gemcitabin und Cisplatin die objektiven Ansprechraten für Gallenwegskarzinome bei lediglich 19 % und bei Gallenblasenkarzinomen bei 38 % lagen [737].

Eine mit 45 % hohe Ansprechraten für die Dreifachtherapie Gemcitabin, Cisplatin und nab-Paclitaxel in einer Phase II-Studie [738], bestätigte sich in einer nachfolgenden Phase III Studie nicht: Die Ansprechraten in der SWOG 1815 Studie zeigten keinen statistischen Unterschied für die Dreifachtherapie mit 32% im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin mit 22 % [739].

Prinzipiell gilt für alle eingesetzten Systemtherapien, auch in klinischen Studien, dass bei gutem Ansprechen die Resektabilität nach 2-3 Monaten erneut evaluiert werden sollte.

4.5.4 Palliative Systemtherapie

4.39	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[737], [740], [741], [742], [743] 2: Erneute Recherche 2021, mit zusätzlicher Evidenz, keine inhaltliche Änderung der Empfehlung	
	Konsens	

Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Patienten, die Komorbiditäten, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen [572], [744]. In der ABC-02-Studie (s.u.) zeigte sich ein Überlebensvorteil für alle Tumorlokalisationen. Der Vorteil war am deutlichsten für Patienten mit einem ECOG Performance Status (PS) 0 oder 1.

4.5.4.1 Erstlinientherapie

4.40	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	
Level of Evidence 2 ⊕⊕⊕⊖	[737] , [740] , [741] , [742] , [743] , [736] 2: Erneute Recherche 2022, Oh 2022	
	Starker Konsens	

Die Placebo-kontrollierte Topaz-01 Studie zeigt eine Überlegenheit im primären Endpunkt Gesamtüberleben von Durvalumab (anti PD-L1 Antikörper) + Gemcitabine + Cisplatin (D + Gem/Cis) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Gemcitabin + Cisplatin (Gem/Cis) [736]. Wichtigste Einschlusskriterien waren intra- und extrahepatische CCAs einschließlich Gallenblasenkarzinome und ECOG 0-1. Papillenkarcinome waren nicht eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben war mit 12,8 vs. 11,5 Monate nur moderat besser, allerdings separieren sich die Überlebenskurven in der Kaplan-Meier Analyse zunehmend, so dass die Überlebensraten nach 12 Monaten sich mit 54 % vs. 48 % und nach 24 Monaten mit 25 % vs. 10 % zugunsten der Kombination mit Durvalumab unterschieden. Die Ansprechrates lag im D + Gem/Cis Arm bei 27 % und bei 19 % mit Gem/Cis.

Die bessere Wirksamkeit einer kombinierten Therapie von Gemcitabin + Cisplatin bestätigte sich auch mit dem anti PD-1 Antikörper Pembrolizumab (Gem/Cis + P) gegenüber der alleinigen Chemotherapie in der Keynote-Studie 966 [745]. Diese Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einer Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 12,7 Monaten mit Gem/Cis + P gegenüber 10,9 Monaten mit Gem/Cis. Das geschätzte Überleben für die Gruppe mit Pembrolizumab betrug nach 12 Monaten 52 % und nach 24 Monaten 25 % im Vergleich zur Patientengruppe mit Gem/Cis von 44 % nach 12 und 18 % nach 24 Monaten. Eine Zulassung für Pembrolizumab in dieser Indikation besteht derzeit nicht (Stand 04/2023).

Bei Kontraindikationen für eine Therapie mit Durvalumab soll weiterhin auch die Therapie mit Gem/Cis eingesetzt werden. Zwei Studien, die britische ABC-02-Studie [737], und die japanische BT22-Studie [740], haben in einer gemeinsamen Auswertung bei insgesamt fast 500 Patienten die Überlegenheit einer Kombinationstherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin gezeigt. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen, dass mit der Applikation von Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1 und 8 bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ein gut verträgliches Therapieschema implementiert wurde. So zeigten sich keine Unterschiede in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin und Cisplatin versus Gemcitabin: 1,5 % vs. 1 %, p = 0,83) sowie von Übelkeit (4,0 % versus 3,5 %, p = 0,78) und Erbrechen (5,1 vs. 5,5 %, p = 0,65).

Bei Patienten mit ECOG 2 kann alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin erfolgen und bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden [744]. Die Lebenserwartung bei symptomorientierter Therapie beträgt nach historischen Daten dagegen nur ca. 2,5 bis 4,5 Monate [741].

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2023)
am 22.08.2023

#	Suchfrage
#1	[mh Cholangiocarcinoma]
#2	[mh "Biliary Tract Neoplasms"]
#3	(cholangiocarcinoma*):ti,ab,kw
#4	(cholangiocellular OR klatskin* OR gallbladder OR "gall bladder" OR (bile NEXT duct*) OR (biliary NEXT duct*) OR "biliary tract"):ti,ab,kw
#5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
#6	#4 AND #5
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
#8	#7 with Cochrane Library publication date Between Aug 2018 and Aug 2023, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 22.09.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR "gall bladder"[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR "biliary tract"[tiab]
5	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab]

#	Suchfrage
	OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 22.09.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR "gall bladder"[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR "biliary tract"[tiab]
5	(((((tumour[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumor*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.09.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

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

Referenzen

1. **Azizi AA, Lamarca A, McNamara MG, Valle JW.** Chemotherapy for advanced gallbladder cancer (GBC): a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;163:103328.
 2. **European Association for the Study of the Liver.** EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2023;79(1):181-208.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Langfassung, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): AWMF; 2023. [Zugriff: 19.09.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf.
 4. **Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Leitlinienreport, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): AWMF; 2023. [Zugriff: 19.09.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Leitlinienreport_4.0.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-219

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	25. September 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ist derzeit Behandlungsstandard. Dies entspricht der aktuellen S3-Leitlinie (1) und der Versorgungspraxis in Deutschland. Durvalumab/Cisplatin/Gemcitabin bewirkt im Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie (Cisplatin/Gemcitabin) bei Patienten in gutem oder gering reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (2). Die Anwendung eines anderen Immuncheckpoint-Inhibitors (Pembrolizumab) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin bewirkte ebenfalls gegenüber Cisplatin/Gemcitabin eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (3). Eine EMA-Zulassung für Pembrolizumab/Cisplatin/Gemcitabin zur Erstlinientherapie in dieser Indikation besteht aktuell jedoch nicht (4). Daher ist diese Kombination zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Für Patienten deren Allgemeinzustand eine Durvalumab/Cisplatin/Gemcitabin-Kombinationstherapie nicht zulässt, ist individuell über die Option einer weniger toxischen Monochemotherapie zu entscheiden. Bei Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder

Mismatch-repair-Defizienz (dMMR) besteht auch die Option einer Monotherapie mit Pembrolizumab.

Referenzliste:

1. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 4.0; AWMF-Registernummer: 032/053OL; August 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome>.
2. Oh DY, He AR, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2200015.
3. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10391):1853–65. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
4. European Medicines Agency. Keytruda (Pembrolizumab): European Public Assessment Report: Anhang 1 – Merkmale des Arzneimittels (Product Information). Amsterdam; 6.9.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf.