



IQWiG-Berichte – Nr. 1443

**Pembrolizumab
(Endometriumkarzinom mit
MSI-H oder dMMR) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-76
Version: 1.0
Stand: 27.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-76

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Günter Emons, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Göttingen

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Claudia Selbach
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Pembrolizumab, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Pembrolizumab, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.

1.2 Verlauf des Projekts

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

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹).

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

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Emons, Günter	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

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

I Tabellenverzeichnis

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

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]); sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Studienpool und Studiendesign

Zu Pembrolizumab schließt der pU die 1-armige Studie KEYNOTE 158 ein, in der vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren mit Pembrolizumab behandelt werden. Der pU bildet eine Teilpopulation von 94 Patientinnen mit Endometriumkarzinom und MSI-H und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KEYNOTE 775 ein, in die erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erhielten entweder Pembrolizumab + Lenvatinib oder eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Der pU zieht für den indirekten Vergleich die Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR im Doxorubicin- bzw. Paclitaxel-Arm (N = 65) heran.

Der pU legt für die Nutzenbewertung einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 vor.

Der Studienpool des pU ist unvollständig, da er auf Interventionsseite lediglich die Studie KEYNOTE 158 einschließt, die Studie NCT02899793, in die 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie eingeschlossen und mit Pembrolizumab behandelt wurden, jedoch nicht berücksichtigt.

Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Analysen zum Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist zum einen darin begründet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die vom pU auf Vergleichsseite herangezogene Studie KEYNOTE 775 mit den beiden Therapieoptionen Doxorubicin bzw. Paclitaxel nicht ausreichend abgebildet wird. Anhand der vorliegenden Daten ist nicht abschließend beurteilbar ob diese beiden Therapieoptionen für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 775 einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechen. Zudem stellt ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]); sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]); sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 01.06.2022)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 03.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 10.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 10.05.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.05.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

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

Aufseiten der Intervention identifiziert der pU ausschließlich die 1-armige Studie KEYNOTE 158 [1], sodass ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf der Vergleichsseite identifiziert der pU die Studie KEYNOTE 775 [2] und legt Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 vor.

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

Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H bewertet wird. Patientinnen, deren Tumor weder dMMR noch MSI-H aufweist, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst. Das Vorgehen des pU bleibt in der vorliegenden Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da er Studien und Teilpopulationen mit Berücksichtigung des dMMR- / MSI-H-Status heranzieht.

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

Die Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe: Zur Identifizierung relevanter weiterer Untersuchungen hat der pU bibliografische Recherchen und Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Dabei hat der pU mit der Verknüpfung der Suchblöcke zur Indikation und zum dMMR- / MSI-H-Status die Suchen stark eingeschränkt. Es ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird der Registereintrag zu der Studie NCT02899793 [3] mit diesem Vorgehen nicht identifiziert, gleiches gilt für die Publikationen zur Studie KEYNOTE 775 in bibliografischen Datenbanken. Der pU gibt an, diese Publikationen durch eine orientierende Recherche identifiziert zu haben, weitere Angaben zum genauen Vorgehen fehlen jedoch.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der Intervention wurde zusätzlich zur Studie KEYNOTE 158 die Studie NCT02899793 identifiziert (siehe nachfolgenden Abschnitt). Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Studienpool des pU

Studie mit Pembrolizumab: KEYNOTE 158

Die Studie KEYNOTE 158 ist eine noch laufende, 1-armige Studie, in die vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren eingeschlossen werden. Die Patientinnen und Patienten erhalten in der Studie Pembrolizumab entsprechend der Fachinformation [4]. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die folgenden Kohorten potenziell relevant:

- Kohorte D: Endometriumkarzinom
- Kohorte K: Jeder fortgeschrittene Tumor (außer Kolorektalkarzinom) mit MSI-H
- Kohorte L: Jeder fortgeschrittene Tumor mit dMMR / MSI-H bei chinesischen Patientinnen und Patienten

Der pU bildet eine Teilpopulation von 94 Patientinnen mit Endometriumkarzinom und MSI-H und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie aus den Kohorten D und K. Er macht keine Angaben zu potenziell relevanten Patientinnen aus Kohorte L. Informationen aus den Zulassungsunterlagen weisen jedoch darauf hin, dass Kohorte L zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine oder nur eine kleine Anzahl an potenziell relevanten Patientinnen enthält [5].

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

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

Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 775

Die Studie KEYNOTE 775 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen. Der pU zieht für den indirekten Vergleich die Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR im Doxorubicin- bzw. Paclitaxel-Arm (N = 65) heran. Die vom pU verwendeten Daten stammen aus der Publikation Makker 2022 [2] und aus dem nicht öffentlich verfügbaren Kongressbeitrag Makker 2021 [6].

Studienpool des pU ist unvollständig

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der Intervention wurde zusätzlich zur Studie KEYNOTE 158 die Studie NCT02899793 [3] identifiziert. Der pU schließt die Studie NCT02899793 aus mit der Begründung, dass das Kriterium der Population nicht erfüllt sei. Die Gesamtpopulation der Studie NCT02899793 besteht aus 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab gemäß Fachinformation [4]. Alle Patientinnen hatten zuvor eine platinbasierte Therapie erhalten. Der Ausschluss dieser Studie ist daher nicht nachvollziehbar.

Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

- endokrine Therapie:
 - Medroxyprogesteronacetat
 - Megestrolacetat
- systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann:
 - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin)
 - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin)
 - Carboplatin in Kombination Paclitaxel
 - Paclitaxel (Monotherapie)
- Best supportive Care (BSC)

Im Rahmen der Dossierbewertung A21-164 [7] wurde die Studie KEYNOTE 775 für den direkten Vergleich von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, herangezogen. Dazu wurde geprüft, inwiefern für die eingeschlossenen Patientinnen neben Doxorubicin und Paclitaxel andere in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Behandlungsoptionen eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen. In der vorliegenden Dossierbewertung müsste daher eine entsprechende Prüfung für die herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 775 erfolgen, die mit lediglich 16 % des Kontrollarms nur eine kleine Gruppe darstellt. Für diese liegen jedoch keine ausreichenden Informationen vor, um eine derartige Prüfung durchzuführen. Insbesondere ist unklar, ob eine platinbasierte Re-Therapie eine Option für die Patientinnen darstellt, da keine Angaben zum platinfreien Intervall vorliegen. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach ärztlicher Maßgabe, kann anhand der vom pU vorgelegten Daten für die Teilpopulation der Studie KEYNOTE 775 nicht abschließend eingeschätzt werden.

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Der pU legt einen indirekten Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 für die Endpunkte Gesamtmortalität und Objektive Ansprechrate vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der pU die Ergebnisse der beiden Studien deskriptiv gegenüber, ohne einen Effekt zu berechnen. Die

Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie KEYNOTE 158 stellt der pU ergänzend dar, leitet daraus jedoch keinen Zusatznutzen ab.

Bei den vom pU vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um naive Vergleiche ohne Brückenkomparator, ohne individuelle Patientendaten auf Vergleichsseite und ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar [8]. Es liegen zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Zusammenfassung

Der Studienpool des pU ist unvollständig und es liegen keine Daten vor, die zeigen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Studie KEYNOTE 775 ausreichend abgebildet wird. Zudem stellt ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab für diese Patientinnen nicht belegt.

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

Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]); sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2022; 40(7): 752-761. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.01874>.
2. Makker V, Colombo N, Casado Herraes A et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(5): 437-448. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108330>.
3. Bellone S, Roque DM, Siegel ER et al. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer* 2022; 128(6): 1206-1218. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.34025>.
4. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. Makker V, Colombo N, Casado Herraes A et al. Randomized Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer (AEC): Subgroup Analysis of Patients With DNA Mismatch Repair Deficient (dMMR) Tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2021. <https://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2021-IGCS.2>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-164_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
9. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom; Konsultationsfassung; Version 2.01 [online]. 2022 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.01.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
(endometrial OR endometrial cancer OR endometrial neoplasms) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)
(MSI OR MSI-H OR dMMR OR mismatch AND repair OR microsatellite AND instability OR lynch syndrome) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
endometrial* AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))
(MSI* OR dMMR OR (mismatch AND repair) OR (microsatellite AND instability) OR (lynch syndrom*) OR (predictive biomarker*)) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
endometrial AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)
(MSI* OR dMMR OR (mismatch AND repair) OR (microsatellite AND instability) OR lynch syndrome OR predictive biomarker*) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.16
II 2.2 Verbrauch	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.23
II 3 Literatur	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EMSIG	Epidemiology of MSI / dMMR Solid Tumors in Germany
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Endometriumkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1] als erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

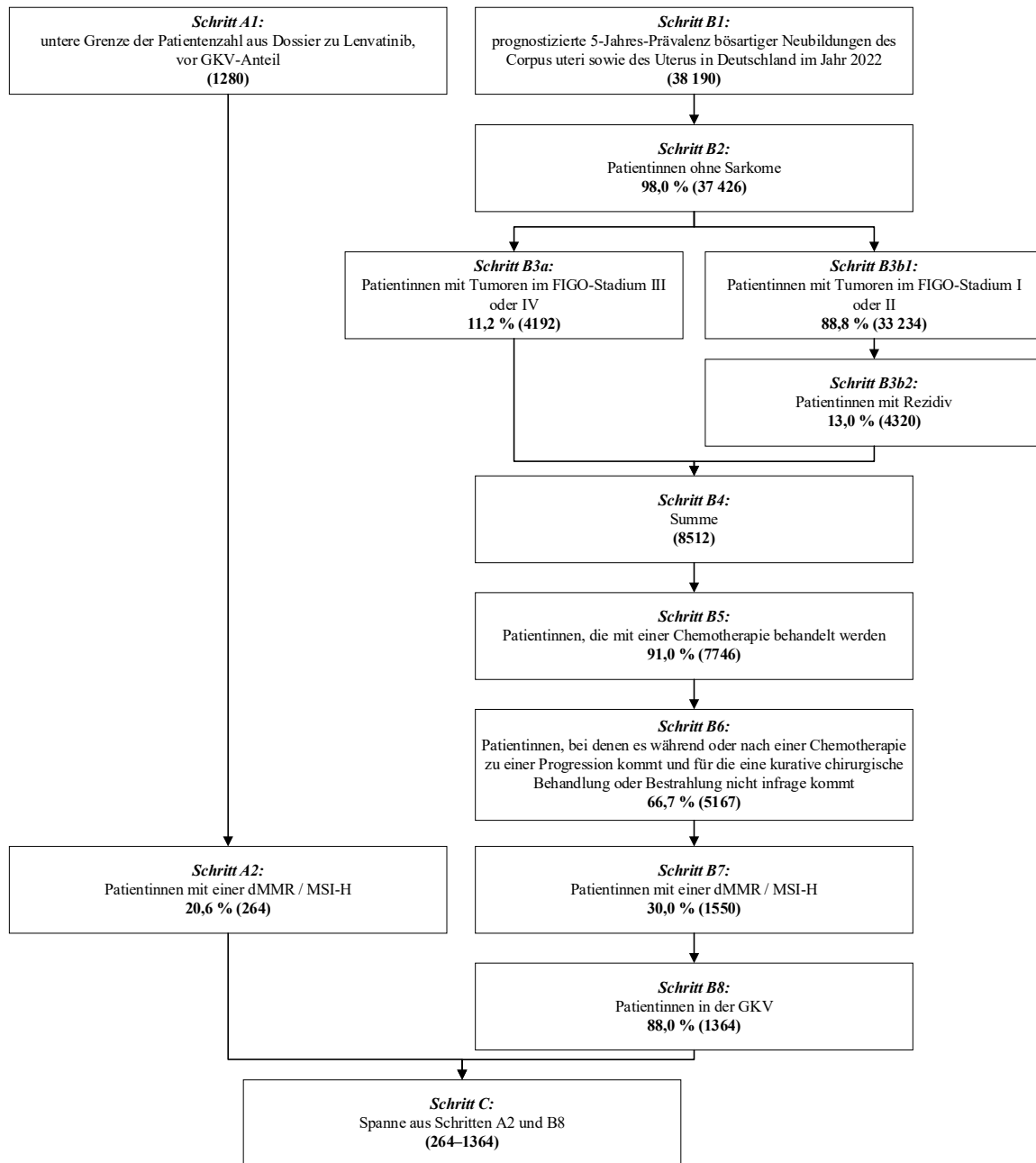
Der pU gibt an, dass ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie der Tumorerkrankung ausgerichtet sind. Im vorliegenden Anwendungsgebiet seien die Behandlungsmöglichkeiten limitiert.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU liefert 2 Ansätze (A und B) zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Ansatz A (Schritte A1 und A2) liefert die untere Grenze und Ansatz B (Schritte B1 bis B8) die obere Grenze der Patientenzahl. Im letzten Schritt (C, unten in Abbildung 1) wird die Spanne aus beiden Patientenzahlen gebildet.

Alle Schritte sind in Abbildung 1 dargestellt und werden anschließend beschrieben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern. Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics;

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität;

pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Ansatz A (untere Grenze)

Schritt A1: untere Grenze der Patientenzahl aus Dossier zu Lenvatinib, vor GKV-Anteil

Aus den Angaben des pU ergibt sich, dass er die untere Grenze der Patientenzahl (1280) aus einem Dossier zu Lenvatinib [2] – vor Veranschlagung eines GKV-Anteils – heranzieht. Diese Anzahl bezieht sich auf inzidente Patientinnen mit bösartigen Neubildungen des Corpus uteri, die ein Rezidiv erleiden und eine systemische Therapie erhalten, prognostiziert für Deutschland im Jahr 2021. Die Herleitung der Anzahl ist in der zugehörigen Dossierbewertung [3] beschrieben.

Schritt A2: Patientinnen mit einer dMMR / MSI-H

Der pU zitiert insgesamt 3 Quellen mit Anteilswerten von dMMR / MSI-H bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom [4-6]. Da Schritt A2 Bestandteil von Ansatz A ist und darin die untere Grenze der Patientenzahl geschätzt wird, zieht der pU für diesen Schritt diejenige Quelle heran, der der pU den niedrigsten Anteilswert entnimmt: Der Quelle von Pauly et al. [6] zufolge wiesen von 213 Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die zwischen den Jahren 2014 und 2018 an den Kliniken Essen-Mitte behandelt wurden, 20,6 % eine dMMR auf. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt A1 und nimmt als untere Grenze eine Anzahl von 264 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation an.

Ansatz B (obere Grenze)

Schritt B1: prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri sowie des Uterus in Deutschland im Jahr 2022

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 21.12.2021 [7] die 5-Jahres-Prävalenz von bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers als rohe Rate pro 100 000 weiblichen Personen in Deutschland für die Jahre 2014 bis 2018. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C54.- (Bösartige Neubildung des Corpus uteri) und C55 (Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Anschließend prognostiziert der pU auf Basis der Daten der Jahre 2014 bis 2018 mittels linearer Regression für das Jahr 2022 eine 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Tumoren des Gebärmutterkörpers von 90,3 pro 100 000 weiblichen Personen in Deutschland.

Durch Multiplikation der Prävalenzrate mit der vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2022 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 vorausgerechneten Anzahl weiblicher Personen [8] prognostiziert der pU eine 5-Jahres-Prävalenz von 38 190 Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2022.

Schritt B2: Patientinnen ohne Sarkome

Dem pU zufolge fallen u. a. Sarkome nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet. Der pU zitiert insgesamt 7 Quellen mit Anteilswerten von Sarkomen an Endometriumkarzinomen in

einzelnen deutschen Bundesländern [9-15]. Da Schritt B2 Bestandteil von Ansatz B ist und darin die obere Grenze der Patientenzahl geschätzt wird, zieht der pU für diesen Schritt diejenige Quelle heran, der der pU den niedrigsten aus seiner Sicht abzuziehenden Anteilswert entnimmt: Im Jahresbericht des Landeskrebsregisters Nordrhein-Westfalen ist für das Diagnosejahr 2021 ein Anteilswert für Sarkome und Weichteiltumore von 2,0 % an den erfassten Neuerkrankungen (Diagnosecodes C54.- und C55) angegeben [13]. Dementsprechend geht der pU von einer oberen Grenze von 98 % für Patientinnen ohne Sarkome aus und multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt B1.

Schritt B3a: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV

Der pU operationalisiert das fortgeschrittene Endometriumkarzinom über die Stadien III und IV gemäß Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Auf Basis von Publikationen mehrerer Krebsregister gibt der pU die folgenden Anteilswerte für Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV an:

- 15,4 % (für Brandenburg im Jahr 2018 [14])
- 10,0 % (für Berlin im Jahr 2018 [14])
- 9,7 % (für Hessen im Jahr 2016 [10])
- 10,5 % (für Niedersachsen im Jahr 2019 [11])
- 10,3 % (für Mecklenburg-Vorpommern im Jahr 2019 [16])

Anschließend bildet der pU den ungewichteten Mittelwert der obigen Anteilswerte (11,2 %) und multipliziert ihn mit dem Ergebnis aus Schritt B2.

Schritt B3b: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II und zusätzlich Rezidiv

Der pU berücksichtigt, dass die Zielpopulation nicht nur Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (siehe Schritt B3a) umfasst, sondern auch Patientinnen, deren Endometriumkarzinom nicht fortgeschritten ist (durch den pU operationalisiert über die FIGO-Stadien I und II, siehe Schritt B3b1) und die zusätzlich ein Rezidiv aufweisen (siehe Schritt B3b2).

Schritt B3b1: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II, indem er die Anzahl der Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV (Ergebnis aus Schritt B3a) von der Anzahl der Patientinnen ohne Sarkome (Ergebnis aus Schritt B2) abzieht. Dies entspricht einem Anteil von 88,8 % der Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II an der Anzahl der Patientinnen ohne Sarkome.

Schritt B3b2: Patientinnen mit Rezidiv

Der pU verweist auf eine systematische Übersichtsarbeit von Fung-Kee-Fung et al. aus dem Jahr 2006 [17], die insbesondere über Daten von 12 retrospektiven, nicht vergleichenden Studien mit ausgewerteter Nachbeobachtung berichtet, und entnimmt ihr einen über die Studien gepoolten Rezidiv-Anteilswert von 13 %. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt B3b1.

Schritt B4: Summe

Der pU summiert die Ergebnisse aus den Schritten B3a und B3b2.

Schritt B5: Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt werden

Für diejenigen Patientinnen, die eine platinbasierte Chemotherapie erhalten, setzt der pU einen Anteilswert von 91,0 % an und verweist auf eine Publikation von Parker et al. aus dem Jahr 2020 [18]. Dabei handelt es sich um eine Auswertung einer US-amerikanischen Umfrage u. a. zum Praxisverhalten bei der Behandlung des endometrioiden Endometriumkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Die Auswertung basiert auf Daten von 187 Rückläufen (12 %) der insgesamt 1531 befragten Mitglieder der Society of Gynecologic Oncology (Fachgesellschaft für gynäkologische Onkologie). Den Angaben ist zu entnehmen, dass für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom 91 % der Rückläufe ein Schema bevorzugen, das eine Chemotherapie beinhaltet.

Der pU multipliziert den Anteilswert von 91,0 % mit dem Ergebnis aus Schritt B4.

Schritt B6: Patientinnen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression kommt und für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt

Der pU zieht eine retrospektive Analyse von Huijgens und Mertens [19] zu 209 Patientinnen heran, die aufgrund eines primären Endometriumkarzinoms in 1 Klinikum in den Niederlanden zwischen den Jahren 2002 und 2010 operiert wurden. In der Publikation ist für das Stadium IV gemäß FIGO eine Rezidivrate von 66,7 % ausgewiesen. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU als obere Grenze für die Progression nach einer Chemotherapie und multipliziert ihn mit dem Ergebnis aus Schritt B5.

Der pU gibt an, dass in Ermangelung geeigneter Quellen für die Anzahl an Patientinnen, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, keine weitere Konkretisierung erfolgen kann. Dies entspricht der Veranschlagung eines zugehörigen Anteilswerts von 100 %.

Schritt B7: Patientinnen mit einer dMMR / MSI-H

Da Schritt B7 Bestandteil von Ansatz B ist und darin die obere Grenze der Patientenzahl geschätzt wird, zieht der pU für diesen Schritt diejenige der 3 Quellen [4-6] heran, der der pU den höchsten Anteilswert von dMMR / MSI-H bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom

entnimmt: In der Studie Epidemiology of MSI / dMMR Solid Tumors in Germany (EMSIG) wurden Daten zu u. a. 347 Endometriumkarzinom-Tumorproben aus 3 Pathologiezentren (Hamburg, Kassel und Erlangen) aus den Jahren 2017 bis 2021 ausgewertet. Bei diesen Tumorproben lag der Anteilswert für dMMR / Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) bei 30,0 % [5]. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt B6.

Schritt B8: Patientinnen in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,0 % [20,21] ermittelt der pU als obere Grenze eine Anzahl von 1364 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Schritt C: Spanne aus den Schritten A2 und B8

Der pU bildet eine Spanne aus den Ansätzen A (Schritt A2) und B (Schritt B8) und weist somit eine Anzahl von 264 bis 1364 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt A1: untere Grenze der Patientenzahl, vor GKV-Anteil

Es ist unklar, weshalb der pU für die untere Grenze die Patientenzahl vor Veranschlagung eines GKV-Anteils [2] heranzieht und auch in den weiteren Berechnungsschritten für die untere Grenze keinen GKV-Anteil veranschlagt. Darüber hinaus bestehende Unsicherheiten zur unteren Grenze sind

- das Heranziehen der Inzidenz in Verbindung mit der Methodik der Eisai GmbH zu Rezidiv-Anteilswerten, für die unklar ist, inwieweit sie auf die Inzidenz übertragbar sind,
- die fehlende Einschränkung auf Patientinnen mit dem Diagnosecode C54.1 (Endometrium),
- die nicht vollständige Berücksichtigung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms und
- die fehlende Einschränkung auf Patientinnen mit platinbasierter Therapie, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.

Diese Unsicherheiten sind in der Dossierbewertung zu Lenvatinib im Anwendungsgebiet Endometriumkarzinom [3] im Detail beschrieben.

Zu Schritten A2 und B7: dMMR / MSI-H

Die Anteilswerte, die der pU für dMMR / MSI-H veranschlagt (20,6 % bzw. 30,0 %) beziehen sich auf Patientenkollektive mit Endometriumkarzinom [5,6], jedoch ohne Einschränkung auf die weiteren im Anwendungsgebiet angegebenen Kriterien. Es ist somit unklar, inwieweit die Anteilswerte auf Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium oder mit Rezidiv sowie mit Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt [1], übertragbar sind.

Zu Schritt B1: 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri sowie des Uterus

Einerseits ist unklar, weshalb der pU eine 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Tumoren des Gebärmutterkörpers von 90,3 pro 100 000 weiblichen Personen in Deutschland veranschlagt. Eine eigene Berechnung ergibt mittels der vom pU angegebenen und rechnerisch nachvollziehbaren Regressionsgleichung abweichend eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 97,2 pro 100 000 weiblichen Personen in Deutschland im Jahr 2022. Zusätzlich werden durch das Heranziehen der 5-Jahres-Prävalenz diejenigen Patientinnen nicht berücksichtigt, bei denen das Endometriumkarzinom vor dem Jahr 2018 diagnostiziert wurde und die im Jahr 2022 noch leben.

Andererseits handelt es sich bei der Ausgangsbasis nicht alleinig um Daten des Endometriumkarzinoms (C54.1 gemäß ICD-10), sondern übergreifend um Daten der Oberkategorien C54.- und C55 gemäß ICD-10.

Aufgrund der gegenläufigen Abweichungen liegt insgesamt eine Unsicherheit zur Ausgangsbasis der oberen Grenze vor.

Zu Schritt B3a: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV

Der pU wendet die Anteilswerte, die sich hauptsächlich auf inzidente Patientinnen beziehen, auf prävalente Patientinnen aus Schritt B2 an. Dies führt zu einer Unsicherheit.

Außerdem schließt der pU die in den Quellen [10,11,14,16] angegebenen Anzahlen bzw. Anteilswerte von Patientinnen ohne Stadienangabe in die Grundgesamtheit ein. Dies führt zu Unterschätzungen der Anteilswerte für die FIGO-Stadien III und IV, da der pU die Patientinnen ohne Stadienangabe vollständig der Gruppe der Patientinnen ohne FIGO-Stadium III und ohne FIGO-Stadium IV zuordnet.

Darüber hinaus sind die vom pU angegebenen Anteilswerte für Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV nicht vollständig rechnerisch nachvollziehbar. Zusätzlich wäre es angemessener gewesen, die Unsicherheit über die Bildung einer Spanne zu berücksichtigen statt einen ungewichteten Mittelwert zu veranschlagen.

Zu Schritt B3b1: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II

Da das Ergebnis des Schritts B3b1 die Differenz zwischen den Ergebnissen aus den Schritten B2 und B3a ist, ist das Ergebnis des Schritts B3b1 ebenfalls durch die oben genannten methodischen Probleme beeinflusst.

Zu Schritt B3b2: Patientinnen mit Rezidiv

Der vom pU angegebene Anteilswert ist mit Unsicherheit behaftet, da er nicht ausschließlich Patientinnen des frühen Endometriumkarzinoms berücksichtigt [17].

Zu Schritt B5: Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt werden

Es bestehen Unsicherheiten zu dem vom pU in diesem Schritt veranschlagten Anteilswert von 91,0 %. Die Repräsentativität der Daten ist u. a. in Anbetracht der niedrigen Rücklaufquote unklar. Des Weiteren sind der Auswertung – mit Ausnahme von Stadium IV B – keine expliziten Wirkstoffe der Chemotherapie zu entnehmen. Somit ist unklar, ob sich der Anteilswert von 91,0 % ausschließlich auf eine platinbasierte Chemotherapie gemäß Anwendungsgebiet [1] bezieht. Beispielsweise werden in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks zusätzlich Monotherapien mit u. a. Doxorubicin, Paclitaxel und Docetaxel für die systemische Therapie bei rezidivierendem, metastasiertem oder Hochrisikostadium des Endometriumkarzinoms empfohlen [22].

Zu Schritt B6: Patientinnen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression kommt und für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt

Das Vorgehen des pU, die Rezidivrate für das FIGO-Stadium IV als Anteilswert für eine Progression während oder nach einer Chemotherapie heranzuziehen, ist mit Unsicherheit behaftet. Der Publikation lassen sich Hinweise entnehmen, dass nicht alle eingeschlossenen Patientinnen eine adjuvante Therapie bzw. spezifisch eine (platinbasierte) Chemotherapie erhalten haben. Zudem ist der Anteil mit Progression abhängig von der Nachbeobachtungszeit ab platinbasierter Chemotherapie. Es ist unklar, inwieweit die Nachbeobachtungszeit aus der vom pU herangezogenen Quelle auf die prävalente Patientenpopulation in Deutschland übertragbar ist. Insgesamt ist somit unklar, inwieweit das Patientenkollektiv [19] repräsentativ für die Gesamtheit der Patientinnen ist, deren Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie fortgeschritten ist [1].

Es ist darüber hinaus unklar, welcher Anteilswert zusätzlich für Patientinnen, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, zu veranschlagen ist.

Berücksichtigung der Patientenzahlen in einem früheren Verfahren

Es liegen Patientenzahlen zu Dostarlimab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet vor [23]. Von diesem Anwendungsgebiet unterscheidet sich das vorliegende lediglich dahin gehend, dass es explizit auf Patientinnen beschränkt ist, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt [1]. Eine entsprechende Einschränkung ist in der Herleitung

der Patientenzahlen durch den pU jedoch nicht erfolgt. Dadurch sind die Patientenzahlen zu Dostarlimab direkt mit den vom pU angegebenen Patientenzahlen zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbar.

Sowohl die Patientenzahlen zu Dostarlimab als auch die vom pU angegebenen Patientenzahlen sind mit Unsicherheit behaftet (siehe [23] sowie die Bewertung des Vorgehens des pU oben). Dies ist in erster Linie auf Abweichungen in der veranschlagten 5-Jahres-Prävalenz sowie der oberen Grenze zum Anteilswert für dMMR / MSI-H zurückzuführen. Dabei beinhalten die Patientenzahlen zu Dostarlimab (226 bis 3358 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [23]) vollständig die vom pU angegebene Spanne (264 bis 1364 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Für die Inzidenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri sowie des Uterus geht der pU von einer gleichbleibenden rohen Rate von 25,9 pro 100 000 weibliche Personen pro Jahr in Deutschland bis zum Jahr 2027 aus.

Für die 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri sowie des Uterus geht der pU von einem Rückgang auf 84,6 pro 100 000 weibliche Personen im Jahr 2027 aus. Eine eigene Berechnung ergibt mittels der vom pU angegebenen Regressionsgleichung abweichend eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 91,45 pro 100 000 weibliche Personen in Deutschland im Jahr 2027.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	264–1364	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ die fehlende Veranschlagung eines GKV-Anteils für die untere Grenze, ▪ gegenläufige Abweichungen der Ausgangsbasis der oberen Grenze, ▪ die Anwendung eines ungewichteten Mittelwerts statt einer Spanne von Anteilswerten zu FIGO-Stadien, wobei die Anteilswerte zusätzlich unterschätzt sind, ▪ die teilweise unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive in den herangezogenen Datenquellen und ▪ die fehlende Einschränkung auf Patientinnen, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der pU liefert in Übereinstimmung mit den Angaben des G-BA Herleitungen zu den Kosten der folgenden Therapien:

- endokrine Therapie: Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat
- systemische Chemotherapie: Cisplatin, Doxorubicin, Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel sowie Paclitaxel als Monotherapie

Zusätzlich führt der G-BA Best supportive Care (BSC) als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Der G-BA weist darauf hin, dass Paclitaxel und Carboplatin für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Die Angaben des pU zu Paclitaxel und Carboplatin werden nicht bewertet, da diese Wirkstoffe in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin liegen weitere Behandlungsprotokolle vor (siehe z. B. [24-27]), die von den vom pU herangezogenen Behandlungsprotokollen abweichen und bei deren Zugrundelegung abweichende Kosten entstehen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Pembrolizumab [1], Medroxyprogesteronacetat [28], Megestrolacetat [29] und Cisplatin [30] keine maximale Behandlungsdauer und / oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist, wird für diese Wirkstoffe in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer decken sich – sofern zu entnehmen – zu einem großen Teil mit den Fachinformationen [1,28-31]. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Doxorubicin wird wegen einer maximalen kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m² Körperoberfläche (KOF) [31] nur für eine begrenzte Dauer angewendet. Es ist daher unklar, weshalb der pU teilweise keine ganzzahligen Behandlungstage ansetzt. Dies betrifft die untere Grenze der Monotherapie (5,6 Behandlungstage) sowie die Kombination mit Cisplatin (untere Grenze: 7,5 Behandlungstage; obere Grenze: 18,3 Behandlungstage). Stattdessen sind auf ganze Zahlen abgerundete Behandlungstage zu veranschlagen, da nur ganzzahlige Behandlungstage möglich sind und bei 6 bzw. 8 bzw. 19 Behandlungstagen und der jeweils zugehörigen Dosis pro Behandlung die maximale kumulative Gesamtdosis überschritten würde. Zusätzlich stellt die obere Grenze von 18,3 Behandlungstagen in 1 Jahr für Doxorubicin in der Kombination mit Cisplatin bei einer Zykluslänge von 21 Tagen eine Überschätzung dar, weil das Jahr vor Beginn des 18. Behandlungstags endet.

Für Cisplatin – betrifft die Kombination mit Doxorubicin – zieht der pU eine Dosierungsangabe aus einer Fachinformation zu einem Präparat heran, das im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist [32]. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen und herangezogenen Cisplatin- und Doxorubicin-Präparate liegen in den Fachinformationen [30,31] keine Dosierungsangaben für Cisplatin in dieser Kombination vor.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe decken sich – sofern zu entnehmen – weitgehend mit den Fachinformationen [1,28-31].

Der Verbrauch von Cisplatin und Doxorubicin richtet sich nach der KOF. Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße von Frauen (≥ 18 Jahre) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [33] sowie die DuBois-Formel zugrunde.

Für Medroxyprogesteronacetat ist gemäß Fachinformation die gebräuchlichste Tagesdosis 300 mg bis 600 mg oral [28]. Diese Dosis ist mit den verfügbaren Tablettenstärken 250 mg und 500 mg nicht exakt zu erzielen, sodass der pU für die untere Grenze 250 mg und – unter Berücksichtigung der Teilbarkeit der Tabletten – für die obere Grenze 625 mg (1 Tablette zu 500 mg und ½ Tablette zu 250 mg) pro Tag veranschlagt.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin kann der Verbrauch pro Gabe von der Angabe des pU abweichen (siehe Abschnitte II 2 und II 2.1).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Doxorubicin in den Wirkstärken 10 mg und 50 mg veranschlagt der pU keinen Rabatt auf Basis des Festbetrags. Darüber hinaus sind für Doxorubicin teilweise wirtschaftlichere Stückelungen von Präparaten mit unterschiedlichen Wirkstärken möglich, die allerdings eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen erfordern.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt ausschließlich für Pembrolizumab Kosten in Höhe von 195,36 € für die Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial. Es ist möglich, dass die Untersuchung für einen Teil der Patientinnen unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status zur Mikrosatelliteninstabilität bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen nicht erneut anfallen.

Für Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [28,29] keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für alle weiteren Wirkstoffe können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen. Die Gründe hierfür sind u. a.

- die fehlende Veranschlagung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch den pU (beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion für Pembrolizumab [1], für Cisplatin [30] und für Doxorubicin [31]),
- die vom pU vorgenommene Veranschlagung von zusätzlichen GKV-Leistungen, die nicht für alle Patientinnen nötig sind, beispielsweise die forcierte Diurese (betrifft Cisplatin),
- die vom pU vorgenommene Veranschlagung der Gebührenordnungsposition für die Infusionstherapie (mindestens 60 Minuten) statt für die ambulante Betreuung (betrifft Cisplatin), die mit höheren Kosten verbunden ist, und
- die vom pU überschätzten Kosten für die Infusionstherapie (betrifft untere Grenze von Doxorubicin in der Monotherapie sowie zumindest die obere Grenze in der Kombination mit Cisplatin wegen der überschätzten Behandlungsdauer, siehe Abschnitt II 2.1).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Über das gesamte Behandlungsjahr betrachtet stellen die vom pU veranschlagten Kosten für Doxorubicin als Monotherapie (betrifft die untere Grenze) sowie in Kombination mit Cisplatin (betrifft zumindest die obere Grenze) wegen der überschätzten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) eine Überschätzung dar.

Zusätzlich können für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika von den Angaben des pU abweichen, wenn weitere Behandlungsprotokolle berücksichtigt werden (siehe Kapitel II 2 vor Abschnitt II 2.1).

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, ggf. Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen und ggf. Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind

- für Pembrolizumab plausibel,
- für Medroxyprogesteronacetat für die vom pU angenommene Dosis (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel,
- für Megestrolacetat plausibel,
- für Cisplatin als Monotherapie plausibel und
- für die untere Grenze von Doxorubicin als Monotherapie wegen der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) überschätzt und für die obere Grenze plausibel. Diese Bewertung zu Doxorubicin als Monotherapie gilt für das 1. Behandlungsjahr, da je Folgejahr keine Kosten für Doxorubicin anfallen.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin können die Arzneimittelkosten insgesamt von den Angaben des pU abweichen, da die vom pU veranschlagte Dosierung von Cisplatin in dieser Kombination für das vorliegende Anwendungsgebiet den Fachinformationen nicht zu entnehmen ist (siehe Abschnitt II 2.1) und weitere Behandlungsprotokolle vorliegen (siehe z. B. [24-27]). Für Doxorubicin separat betrachtet liegt beim vom pU veranschlagten Behandlungsprotokoll wegen der von ihm zu hoch angesetzten Anzahl an Behandlungen (siehe Abschnitt II 2.1) eine Überschätzung vor.

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Für Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat veranschlagt der pU den Fachinformationen [28,29] entsprechend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für alle weiteren Wirkstoffe können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Über das gesamte Behandlungsjahr betrachtet liegt die untere Grenze der Kosten für Doxorubicin als Monotherapie niedriger als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2.4). Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin können die untere und obere Grenze von den Angaben des pU abweichen, wenn weitere Behandlungsprotokolle berücksichtigt werden (siehe Kapitel II 2 vor Abschnitt II 2.1).

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	99 714,53	261,05 oder 326,73	617,70 oder 1235,40	100 593,27 oder 101 276,66	Die Angabe zu Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angabe zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe ist plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
Medroxyprogesteronacetat	siehe oben ^c	714,31– 1579,50	0	0	714,31– 1579,50	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind für die vom pU angenommene Dosis plausibel.
Megestrolacetat		2366,26– 9465,06	0	0	2366,26– 9465,06	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Cisplatin		1149,20– 3845,40	568,36– 4508,34	1053,00– 7047,00	2770,56– 15 400,74	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angabe zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe ist plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Doxorubicin	siehe oben ^c	2332,68– 3123,78	42,28– 83,05	453,60– 891,00	2828,56– 4097,83	Die folgende Bewertung gilt für das 1. Behandlungsjahr, da je Folgejahr keine Kosten für Doxorubicin anfallen. Für die Arzneimittelkosten ist die vom pU angegebene untere Grenze überschätzt und die obere Grenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe ist die vom pU angegebene untere Grenze überschätzt und die obere Grenze plausibel.
Cisplatin + Doxorubicin		2993,28– 4208,93	624,99– 1039,83	1660,50– 2891,70	5278,76– 8140,46	Die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen. Für Doxorubicin separat betrachtet liegt beim vom pU veranschlagten Behandlungsprotokoll eine Überschätzung der Arzneimittelkosten vor.
Carboplatin + Paclitaxel		21 937,92– 23 292,68	635,83	2818,80	25 392,55– 26 747,32	Die Bewertung der Angaben entfällt (siehe Kapitel II 2 vor Abschnitt II 2.1).
Paclitaxel		16 699,80	1130,70	3159,00	20 989,50	
Best supportive Care		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die aufgeführten Behandlungsoptionen werden vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>c. Medroxyprogesteronacetat ist zugelassen zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms [28]; Megestrolacetat ist zugelassen zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), rezeptorpositiver Endometriumkarzinome [29]; Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika zugelassen zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen [30].</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G: Grading; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Dem pU zufolge liegen keine Daten vor, mit denen sich die Anzahl der Patientinnen abschätzen ließe, auf die Kontraindikationen zutreffen. U. a. aufgrund von Patientenpräferenzen sei davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird.

Mangels belastbarer Daten könne eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht erfolgen. Laut pU liegen keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vor.

II 3 Literatur

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

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni. 2022.
2. Eisai. Lenvatinib (Lenvima); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 28.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/776/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-162_lenvatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Stenzinger A. Abschlussbericht dMMR/MSI-H Prävalenz Heidelberg. 2022.
5. Merck. Studienbericht EMSIG (NIS009840): Epidemiology of dMMR / MSI Solid Tumors in Germany: A Retrospective Evaluation in Three Pathology Centers. 2022.
6. Pauly N, Baert T, Schmutzler R et al. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience. Arch Gynecol Obstet 2021; 304(4): 975-984. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-06006-w>.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Endometriumkarzinom ICD-10 C54-C55, Stand: Dezember [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 25.03.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
9. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters; Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014 [online]. [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht_2018.pdf.
10. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020; Inzidenz und Mortalität 2016 [online]. [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
11. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Interaktiver Bericht; Histologiegruppen/Tumorgröße Gebärmutterkörper 2019; Stand: März [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/general/intro>.

12. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/2021, Stand: November [online]. 2020 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf.
13. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Jahresbericht; Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2018, Stand: August [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/JB_2018_Druck_final.pdf.
14. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019; Berichtsjahre 2009–2018, Stand: Juni [online]. 2020 [Zugriff: 06.05.2022]. URL: https://kkrbb.de/wp-content/uploads/2022/02/KKRBB_Jahresbericht-2019.pdf.
15. Krebsregister Schleswig-Holstein. Interaktive Berichte; Gebärmutterkörper (ICD-10 C54 + C55); Histologische Häufigkeitsverteilung in Schleswig-Holstein, 2020 (ohne DCO-Fälle), Stand: Januar [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte>.
16. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Interaktiver Bericht; Tumorgröße und Ausdehnung (TNM) bei Diagnose C54-C55: Gebärmutterkörper 2019; Stand: August [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.kkr-mv.de/veroeffentlichungen/>.
17. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 101(3): 520-529. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.02.011>.
18. Parker JE, Miller DS, Lee J et al. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer: An SGO survey. *Gynecol Oncol Rep* 2020; 34: 100620. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2020.100620>.
19. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts, views & vision in ObGyn* 2013; 5(3): 179-186.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli 2021 [online]. [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit; Ergebnisse der Bevölkerungsforschreibung auf Grundlage des Zensus 2011; Datenstand: 30. September [online]. 2021 [Zugriff: 12.06.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

22. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018; 16(2): 170-199. <https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2018.0006>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A21-84 [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-31_dostarlimab_2-addendum-zum-auftrag-a21-84_v1-0.pdf.
24. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom; Version 2.01. 2022.
25. Randall M, Filiaci V, Muss H et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology 2006; 24(1): 36-44. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.00.7617>.
26. Hogberg T, Signorelli M, Freire de Oliveira C et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – Results from two randomised studies. Eur J Cancer 2010; 46(13): 2422–2431. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.002>.
27. Nomura H, Aoki D, Michimae H et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019; 5(6): 833-840. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0001>.
28. Hexal. Fachinformation MPA HEXAL; Stand: Januar. 2021.
29. Sobi. MEGESTAT 160 mg Tabletten [online]. 2014 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
30. Hikma Farmacêutica. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Cisplatin-Lösung Ribosepharm; Stand: Dezember. 2018.
31. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml; Stand: Juni. 2021.
32. Teva. Fachinformation Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar. 2017.
33. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.