



IQWiG-Berichte – Nr. 1441

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

Dossierbewertung

Auftrag: A22-78
Version: 1.0
Stand: 27.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-78

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

- C. F. Dietrich

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
- Reza Fathollah-Nejad
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Christopher Kunigkeit
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Pembrolizumab, Dünndarm, Tumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Pembrolizumab, Intestine – Small, Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

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

1.2 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, C. F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

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

I Tabellenverzeichnis

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

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGEO	Association des Gastroentérologues Oncologues
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
FOLFIRI	5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab, sowie 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 27 Patientinnen und Patienten mit Dünndarmkarzinom mit MSI-H.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studie Zaanan 2011 ein. In dieser retrospektiven Studie wurden 28 Patientinnen und Patienten untersucht, die als Zweitlinientherapie 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) erhalten hatten. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor.

Der pU legt für die Nutzenbewertung einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 vor.

Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Analysen zum Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Gesamtpopulation der Studie Zaanan 2011 nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung abbildet. Gemäß Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten Dünndarmkarzinom mit dMMR oder MSI-H bewertet werden. In der Studie Zaanan 2011 liegen keine Angaben zum zulassungsbegründenden und potenziell prognostischen Kriterium dMMR- oder MSI-H-Status der Tumore der untersuchten Patientinnen und Patienten vor und es ist anzunehmen, dass nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie Zaanan 2011 dieses Merkmal aufwies. Des Weiteren bildet FOLFIRI nicht alle Therapieoptionen nach ärztlicher Maßgabe ab. Da die Therapie der Patientinnen und Patienten der Studie Zaanan 2011 vor mehr als 10 Jahren gewählt wurde, als relevante Vergleichsoptionen wie Nivolumab noch nicht verfügbar waren, ist unklar, ob FOLFIRI aktuell für alle Patientinnen und Patienten die geeignete Option im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Auch für die Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE 158 legt der pU keine Daten vor, die zeigen, dass FOLFIRI für diese Patientinnen und Patienten die geeignete Option gemäß einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Insgesamt kann auf Basis der verfügbaren Angaben daher nicht davon ausgegangen werden, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Vergleichen umgesetzt ist. Zudem stellen Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar.

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab, sowie 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 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: 5-Fluorouracil + Folsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab, 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 18.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.05.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.05.2022)

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. Der pU legt daher Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 [2] vor.

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

Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Dünndarmkarzinom mit dMMR oder MSI-H bewertet wird. Patientinnen und Patienten, deren Tumor weder dMMR noch MSI-H aufweist, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst.

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

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies liegt insbesondere daran, dass der pU Best supportive Care (BSC) sowohl in der bibliografischen Recherche als auch in der Suche in Studienregistern nicht als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

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

Studienpool des pU

Studie mit Pembrolizumab: KEYNOTE 158

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

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

Der pU bildet eine Teilpopulation von 27 Patientinnen und Patienten mit Dünndarmkarzinom aus der Kohorte K. Er macht keine Angaben zu potenziell relevanten Patientinnen und Patienten aus Kohorte L. Informationen aus den Zulassungsunterlagen weisen jedoch darauf hin, dass

Kohorte L zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine potenziell relevanten Patientinnen und Patienten mit Dünndarmkarzinom enthält [4].

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

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

Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Zaanan 2011 (AGEO)

Die Studie Zaanan 2011 ist eine retrospektive Studie der Association des Gastroentérologues Oncologues (AGEO)-Studiengruppe. Diese Studiengruppe hatte zuvor bereits anhand von Patientenakten 93 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Dünndarms untersucht, die eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Leucovorin allein oder in Kombination mit Irinotecan, Cisplatin oder Oxaliplatin zwischen November 1996 und Februar 2008 in Erstlinie erhalten hatten [5]. 51 dieser Patientinnen und Patienten erhielten eine Chemotherapie in Zweitlinie. In der Studie Zaanan 2011 wurden diejenigen dieser Patientinnen und Patienten untersucht, die als Zweitlinientherapie 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) erhalten hatten. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor. Das Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von FOLFIRI als Zweitlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Dünndarms. Der pU verwendet für den Vergleich einzelner Arme auf Vergleichsseite die Daten der Gesamtpopulation (28 Patientinnen und Patienten) mit FOLFIRI-Therapie aus der Studie Zaanan 2011. Die Studie wird vom pU in Modul 4 D mit der Studienbezeichnung AGEO benannt.

Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Population der Fragestellung ist auf Vergleichsseite nicht abgebildet

Gemäß Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten Dünndarmkarzinom mit dMMR oder MSI-H bewertet werden. Patientinnen und Patienten, deren Tumore weder dMMR noch MSI-H aufweisen, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst. In der Studie Zaanan 2011 liegen keine Angaben zum zulassungsbegründenden und potenziell prognostischen Kriterium dMMR- oder MSI-H-Status der Tumore der untersuchten Patientinnen und Patienten vor. Bei einem Anteil der Tumore mit MSI-H/dMMR von ca. 5 bis 33 % (siehe Abschnitte II.1.3.1. und II.1.3.2) beim

Dünndarmkarzinom ist anzunehmen, dass ein ähnlich geringer Anteil der Tumore der Patientinnen und Patienten in der Studie Zaanan 2011 dieses Merkmal aufwies. Somit bildet die Gesamtpopulation der Studie Zaanan 2011 nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

- FOLFIRI
- Irinotecan
- nab-Paclitaxel
- Nivolumab ± Ipilimumab
- BSC

In der Studie Zaanan 2011 liegen Daten zu Patientinnen und Patienten vor, die vor 2011 FOLFIRI als Therapie in der Zweitlinie erhalten haben. Dies ist jedoch nur eine der benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da die Therapie der Patientinnen und Patienten der Studie Zaanan 2011 vor mehr als 10 Jahren gewählt wurde, ist unklar, ob FOLFIRI aktuell für alle Patientinnen und Patienten die geeignete Option im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Dies wird insbesondere dadurch deutlich, dass Nivolumab damals noch nicht verfügbar war.

Auch für die Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE 158 legt der pU keine Daten vor, die zeigen, dass FOLFIRI für diese Patientinnen und Patienten die geeignete Option gemäß einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. In der aktuellen Leitlinie zum Adenokarzinom des Dünndarms [6] wird FOLFIRI ohne besonderen Stellenwert neben mehreren weiteren Behandlungsoptionen genannt.

Insgesamt kann auf Basis der verfügbaren Angaben daher nicht davon ausgegangen werden, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorgelegten Vergleich umgesetzt ist.

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 für die Endpunkte Gesamtmortalität und objektive Ansprechrates vor. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und schwere unerwünschte Ereignisse stellt der 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 dem vom pU vorgelegten Vergleichen einzelner Arme handelt es sich um 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 [7].

Zusammenfassung

Die Gesamtpopulation der Studie Zaanan 2011 entspricht nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung, da es keine Angaben zur MSI-H oder zur dMMR gibt. Auch die zweckmäßige Vergleichstherapie wird durch die Studie Zaanan 2011 nicht ausreichend abgebildet. Zudem stellen Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie, nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab, sowie 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 Zaanan 2011 insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>.
2. Zaanan A, Gauthier M, Malka D et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer* 2011; 117(7): 1422-1428. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.25614>.
3. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. Zaanan A, Costes L, Gauthier M et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010; 21(9): 1786-1793. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq038>.
6. Benson AB, Venook AP, Pedersen KS et al. Small Bowel Adenocarcinoma, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online]. 2022. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1495>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

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

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

Suchstrategie
(small intestine OR small bowel OR duodenum OR jejunum OR villus OR villous OR illeum) 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
((small intestin*) OR (small bowel) OR duoden* OR jejun* OR vill* OR illeum) 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
(small intestin* OR small bowel OR duoden* OR jejun* OR vill* OR illeum) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)
(MSI* OR dMMR OR (mismatch AND repair) OR (microsatellite AND instability) OR lynch syndrome OR predictive biomarker*) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.17
II 2.2 Verbrauch	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.20
II 3 Literatur	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FOLFIRI	5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan
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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Dünndarmkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1] als Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

Basierend auf Angaben des G-BA wird davon ausgegangen, dass von der Zulassung ausschließlich Dünndarmadenokarzinome umfasst sind und dass bei den Patientinnen und Patienten keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. keine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.

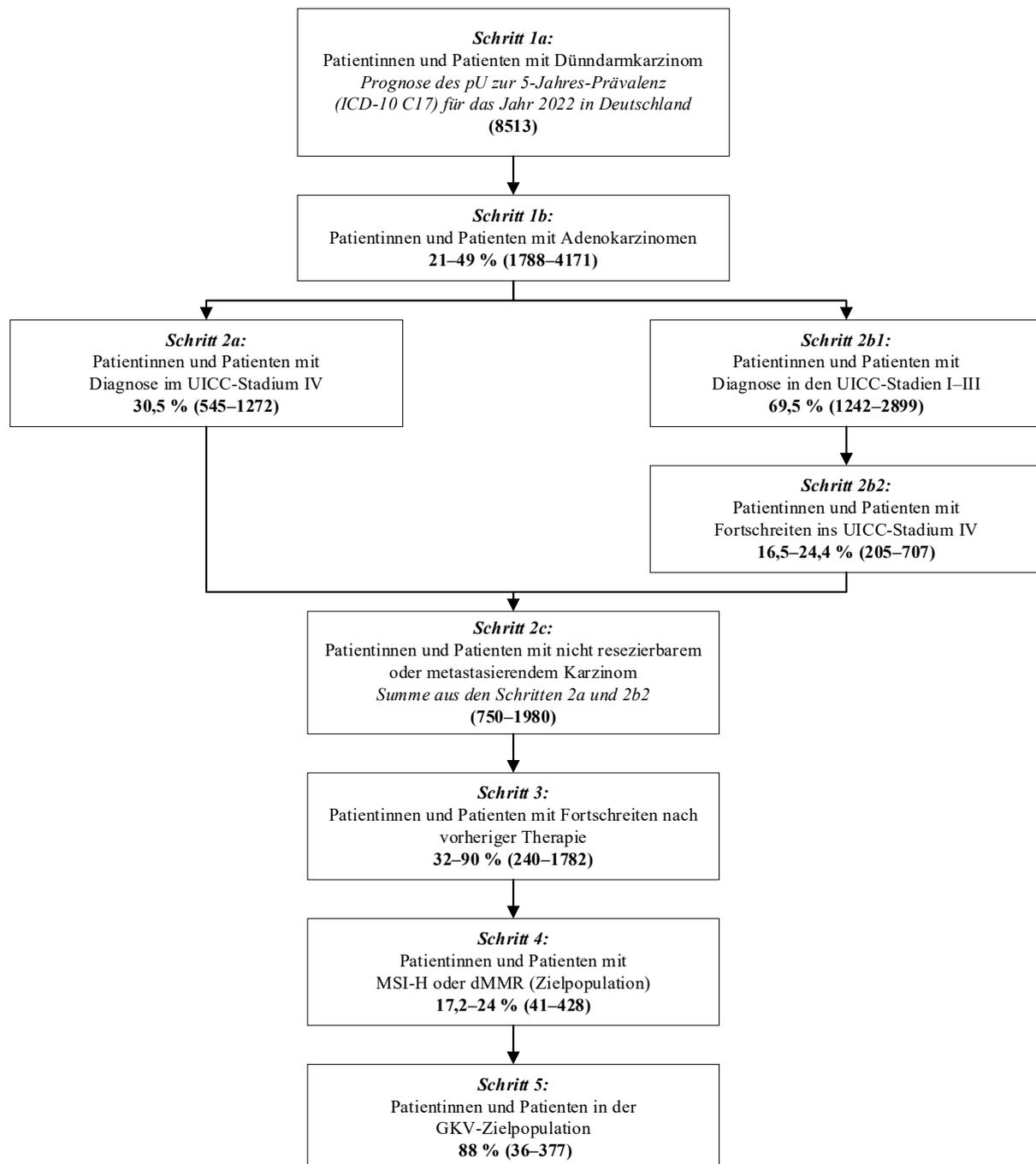
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die ungünstige Prognose von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom auf Grundlage des stadienspezifischen 5-Jahres-Überlebens. Nach Angabe des pU gibt es für Dünndarmkarzinome kein zugelassenes Arzneimittel. Demnach bestehe auch für die eigenständige Gruppe der Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



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

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

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

Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit Dünndarmkarzinomen

Als Ausgangsbasis prognostiziert der pU die 5-Jahres-Prävalenz des Dünndarmkarzinoms (Code C17 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für das Jahr 2022. Dafür zieht er nach eigenen Angaben die rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz gemäß den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 21.12.2021 heran [2]. Der Beschreibung des pU zufolge extrapoliert er die geschlechtsspezifischen rohen Raten für die Jahre 2014 bis 2018 über alle Altersgruppen mittels linearer Regression, um Angaben für die Jahre 2022 bis 2027 zu erhalten. Die von ihm ermittelten rohen Raten für die Jahre 2022 bis 2027 überträgt der pU auf die entsprechenden Bevölkerungszahlen nach Geschlecht gemäß Variante 6 (G1-L2-W2) der 14. koordinierten Bevölkerungsvorberechnung des Statistischen Bundesamts [3].

Auf diese Weise ermittelt der pU eine Anzahl von 8513 Patientinnen und Patienten (weiblich: 3553, männlich: 4961) mit Dünndarmkarzinomen in Deutschland für das Jahr 2022.

Schritt 1b: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen

Anschließend ermittelt der pU eine Anteilsspanne für Adenokarzinome an der Gesamtheit der Dünndarmkarzinome, weil davon ausgegangen wird, dass von der Zulassung ausschließlich Adenokarzinome umfasst sind (siehe Abschnitt II 1.1). Dazu stützt er sich auf 7 Publikationen; darunter finden sich

- 5 Publikationen mit Daten US-amerikanischer oder französischer Krebsregister aus verschiedenen Zeiträumen zwischen den Jahren 1973 und 2015 [4-8],
- 1 Studie auf Grundlage von Akten von Patientinnen und Patienten, die zwischen den Jahren 1977 und 2000 in einem Krankenhaus in Chicago behandelt wurden [9] und
- 1 Übersichtsarbeit [10] mit Daten aus verschiedenen Quellen.

Der pU extrahiert zunächst anhand der Daten jeder einzelnen Quelle Anteilswerte von Adenokarzinomen, Sarkomen, neuroendokrinen Tumoren und Lymphomen des Dünndarms. Anschließend ermittelt er für die Unterformen der Sarkome, neuroendokrinen Tumore und Lymphome jeweils die Unter- und Obergrenze der Anteilswerte auf Grundlage der separaten Werte aus den 7 berücksichtigten Publikationen [4-10]. Auf dieser Basis summiert er einerseits die Untergrenzen und andererseits die Obergrenzen der genannten histologischen Typen. Aus dem Vorgehen des pU resultiert eine Anteilsspanne von 51 % bis 79 % für Nicht-Adenokarzinome (Gesamtheit der Sarkome, neuroendokrinen Tumore und Lymphome) des Dünndarms. Im Umkehrschluss dazu nimmt der pU an, dass 21 % bis 49 % der Patientinnen und Patienten von Dünndarmadenokarzinomen betroffen sind.

Der pU überträgt die Anteilsspanne auf die Anzahl aus Schritt 1a und berechnet so eine Anzahl von 1788 bis 4171 Patientinnen und Patienten mit Dünndarmadenokarzinomen.

Schritte 2a bis 2c: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmadenokarzinom

In den Schritten 2a bis 2c schränkt der pU die zuvor ermittelte Anzahl auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, bei denen seiner Einschätzung nach keine Indikation für eine kurative Behandlung mehr besteht bzw. keine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt. Er operationalisiert die Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Karzinom durch das Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC). In seiner Berechnung quantifiziert der pU sowohl Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose im Stadium IV (Schritt 2a) als auch solche, die nach einer Diagnose im Stadium I bis III ein Fortschreiten ins Stadium IV erleiden (Schritte 2b1 und 2b2).

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit Diagnose im UICC-Stadium IV

Auf Grundlage von Daten des RKI geht der pU davon aus, dass 30,5 % (Mittelwert aus 30 % bei Frauen und 31 % bei Männern) der neu an einem Dünndarmkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten bei Diagnose das UICC-Stadium IV aufweisen. Dies umfasst diejenigen, die von Fernmetastasen betroffen sind.

Der pU überträgt den Anteilswert auf die Anzahl aus Schritt 1b und damit auf die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz der Dünndarmadenokarzinome. Daraus resultiert nach Angabe des pU eine Anzahl von 545 bis 1272 Patientinnen und Patienten mit einer Neudiagnose im Stadium IV.

Schritt 2b1: Patientinnen und Patienten mit Diagnose in den UICC-Stadien I-III

Im Umkehrschluss zu Schritt 2a geht der pU davon aus, dass die restlichen der neu an einem Dünndarmkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten bei Diagnose das UICC-Stadium I bis III aufweisen. Er weist für diese eine Anzahl von 1242 bis 2899 Patientinnen und Patienten aus. Dies entspricht einem Anteil von 69,5 %.

Schritt 2b2: Patientinnen und Patienten mit Fortschreiten ins UICC-Stadium IV

In Schritt 2b2 zieht der pU eine Auswertung des Tumorregisters München zur Zeit bis zum 1. Progressionsereignis auf Grundlage der Daten von 1835 Patientinnen und Patienten mit Dünndarmkarzinom aus den Diagnosejahren 1988 bis 2020 heran, die bei Diagnose keine Fernmetastasen hatten [11]. Zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung ins Stadium IV stützt sich der pU auf die kumulative Inzidenz über einen Zeitraum von 5 Jahren ab der Erstdiagnose. Er berücksichtigt dabei die Angaben für die separat berichteten Progressionsformen Metastase und nicht spezifizierte Progression. Die Wahl des Zeitraums von 5 Jahren begründet er damit, dass seine Berechnung der Patientenzahl auf der 5-Jahres-Prävalenz (siehe Schritt 1) beruht. Als Untergrenze veranschlagt er die ausschließlich auf Metastasen bezogene kumulative Inzidenz (16,5 %). Zur Bildung einer Obergrenze addiert der pU dazu noch einen Wert von 7,9 % für die kumulative Inzidenz nicht spezifischer Progressionen (16,5 % + 7,9 % = 24,4 %).

Die Spanne von 16,5 % bis 24,4 % überträgt der pU auf die Anzahl aus Schritt 2b1. Daraus resultiert eine Anzahl von 205 bis 707 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2c: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Karzinom

Anschließend addiert der pU die Anzahlen aus den Schritten 2a und 2b2. Als Population mit nicht resezierbarer oder metastasierender Erkrankung berechnet er so zusammenfassend eine Anzahl von 750 bis 1980 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Fortschreiten nach vorheriger Therapie

Im nächsten Schritt berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung infolge einer Therapie für das nicht resezierbare oder metastasierende Stadium fortschreitet. Er zieht 7 Publikationen zu klinischen Studien heran, in denen verschiedene Therapien zur Behandlung insbesondere fortgeschrittener bzw. metastasierender Dünndarmadenokarzinome untersucht wurden [12-18]. Auf Grundlage der darin enthaltenen Daten zum progressionsfreien Überleben (PFS) schätzt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Progression erleiden. Aus den Angaben der verschiedenen Publikationen ermittelt er eine Anteilsspanne.

- Die Untergrenze bezieht sich auf die Publikation von Gulhati et al. (2017) [12]. Darin geht es um eine Phase-II-Studie zu einer Kombinationstherapie mit Bevacizumab und einer aus Capecitabin und Oxaliplatin bestehenden Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten aus einem US-amerikanischen Krebszentrum mit metastasiertem Adenokarzinom des Dünndarms (n = 23) oder der Vater-Ampulle (n = 7), die zwischen August 2011 und November 2014 eingeschlossen wurden. In der Publikation wird das PFS über einen Zeitraum von 6 Monaten ab Behandlungsbeginn mit einem Wert von 68 % angegeben [12]. Daraus leitet der pU einen Progressionsanteil von 32 % (= 1 – PFS) als Untergrenze ab.
- Für die Obergrenze stützt sich der pU auf die Publikation Overman et al. (2018) [15], die sich auf eine Phase-II-Studie zu einer Therapie mit nab-Paclitaxel bei unter anderem 13 Patientinnen und Patienten mit refraktärem metastasiertem Adenokarzinom des Dünndarms bezieht, die zwischen November 2012 und Oktober 2014 eingeschlossen wurden. Für 10 dieser Patientinnen und Patienten ist in der Publikation das PFS nach einem Zeitraum von 12 Monaten dargestellt (ca. 10 % auf Grundlage der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve) [15]. Analog zum Vorgehen bei der Untergrenze setzt der pU einen Progressionsanteil von 90 % als Obergrenze an.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne mit der Patientenzahl aus Schritt 2c und ermittelt eine Anzahl von 240 bis 1782 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR (Zielpopulation)

Im Hinblick auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR identifiziert der pU zum einen eine Studie aus der Literatur [19] und zum anderen zieht er 2 ergänzende Auswertungen von Daten verschiedener pathologischer Zentren aus Deutschland heran [20,21]. Die Grenzen der von ihm veranschlagten Anteilsspanne beruhen auf den beiden letztgenannten ergänzenden Auswertungen:

- Die Untergrenze stammt aus einer Analyse von Daten des pathologischen Instituts der Universität Heidelberg [21]. Darin wurden Proben aus den Jahren 2017 bis 2021 ausgewertet. Über verschiedene Tumorarten hinweg wurden 2773 Fälle mit immunhistochemischer Analyse für dMMR im Rahmen der Routinediagnostik identifiziert. Bei unklarem Befund wurde zusätzlich zur Routinediagnostik eine Polymerase-Kettenreaktion-Untersuchung durchgeführt. Von in der Auswertung eingeschlossenen 29 Dünndarmadenokarzinomen lag bei 17,2 % eine MSI-H oder dMMR vor. Nach Angabe des pU bezieht sich dieser Anteil nicht auf ein bestimmtes Stadium.
- Bei der für die Obergrenze herangezogenen Quelle handelt es sich um eine Analyse der Daten aus 3 Pathologiezentren (Hamburg, Kassel, Erlangen) zu Proben aus den Jahren 2017 bis 2021 [20]. Über verschiedene Tumorarten hinweg wurden 2635 Proben ausgewertet, bei denen der Mikrosatelliten-Status untersucht wurde; keine Patientin bzw. kein Patient wurde mehrfach erfasst. Die Auswertung beinhaltet Daten für 25 Dünndarmkarzinome mit vorliegenden Informationen zum Stadium (davon 12 im Stadium III und 10 im Stadium IV). Dem pU zufolge beträgt der aus der Auswertung abzuleitende stadienübergreifende Anteil für MSI-H oder dMMR bei Dünndarmkarzinomen 24 % und der entsprechende spezifische Anteil für Dünndarmkarzinome im Stadium IV 25 %. Als Obergrenze veranschlagt der pU den Anteilswert in Höhe von 24 %, weil ihm für den geringfügig höheren stadienspezifischen Anteil keine andere Quelle für dessen Bestätigung vorliegt.

Die Anteilsspanne (17,2 % bis 24 %) überträgt der pU auf die Anzahl aus Schritt 3. Daraus resultiert eine Angabe von 41 bis 428 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt berechnet der pU mithilfe eines geschätzten GKV-Anteils von 88 % [22,23] eine Anzahl von 36 bis 377 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Berechnung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die Berechnung weist jedoch methodische Limitationen auf. Insgesamt ist die angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet und die Anzahl in der GKV-Zielpopulation könnte auch außerhalb dieses Bereichs liegen.

Der zentrale Unsicherheitsfaktor liegt in der Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis in Verbindung mit den darauf übertragenen Anteilswerten. Bei der Ermittlung der Fallzahl der 5-Jahres-Prävalenz findet auch das Überleben Berücksichtigung (Anzahl der Personen, die zu einem gegebenen Zeitpunkt noch leben und bei denen innerhalb der letzten 5 Jahre die betrachtete Krebserkrankung diagnostiziert wurde) [24]. Anteilswerte auf Grundlage von Neuerkrankungen sind damit nicht unmittelbar auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragbar. Diese Limitation betrifft vor allem die Anteilswerte in den Schritten 1b bis 2b2.

Die maßgeblichen Gründe für die zum Beginn des Abschnitts beschriebene Gesamtbewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen

Im Hinblick auf die 5-Jahres-Prävalenz der Dünndarmkarzinome (ICD-10 C17) geht der pU für Frauen von einer abnehmenden rohen Rate pro 100 000 Einwohnerinnen aus. Aus der vom pU mit dem Dossier zusätzlich vorgelegten Tabellenkalkulation [25] ist zu entnehmen, dass er – entgegen seiner Beschreibung in Modul 3 D – bei Frauen die Angaben des RKI zu den Jahren 2015 bis 2018 für die Ermittlung seiner Regressionsgleichung herangezogen hat. Auf Grundlage der Angaben des RKI zu den Jahren 2014 bis 2018 [2] würden sich mittels linearer Regression und unter Einbezug der vom pU verwendeten Variante der Bevölkerungsvorausberechnung höhere und steigende Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenz bei Frauen in den Jahren 2022 bis 2027 ergeben als von ihm beschrieben.

Zu Schritt 1b

Das Vorgehen des pU, die Anteilsspanne für Adenokarzinome durch Addition der Ober- und Untergrenzen der Anteile anderer histologischer Typen über verschiedene Publikationen [4-10] hinweg zu ermitteln, ist methodisch nicht nachvollziehbar. Bei Fokussierung auf den Anteil der Adenokarzinome ergibt sich über die vom pU vorgelegten Publikationen hinweg eine Anteilsspanne von 30 % bis 40,4 % (siehe Tabelle 3-10 in Modul 3 D des Dossiers) und damit eine weniger breite Spanne als vom pU angesetzt (Angabe des pU: 21 % bis 49 %).

Die vom pU in Schritt 1b herangezogenen Anteilswerte beruhen überwiegend auf in Krebsregistern dokumentierten Neuerkrankungen. Dies ist im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf die 5-Jahres-Prävalenz vor allem deshalb problematisch, weil sich das Überleben nach histologischen Typen scheinbar stark unterscheidet. Dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ zufolge haben die unter den Dünndarmkarzinomen (ICD-10 C17) erfassten neuroendokrinen Tumore und gastrointestinalen Stromatumore (bzw. Sarkome) deutlich höhere 5-Jahres-Überlebensraten als andere bösartige Dünndarmtumore [24]. Vor diesem Hintergrund könnte insbesondere die vom pU für den Anteil der Adenokarzinome ermittelte Obergrenze mit Blick auf die von der 5-Jahres-Prävalenz umfassten Patientinnen und Patienten eine Überschätzung darstellen. Dazu trägt auch bei, dass der pU – wie zuvor beschrieben – eine breitere Spanne für Adenokarzinome ansetzt als notwendig.

Zu den Schritten 2a bis 2c: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Karzinom

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierender Erkrankung über das UICC-Stadium IV. Dies ist aus den folgenden Gründen nachvollziehbar:

- In der Zulassungsstudie KEYNOTE-158 lagen bei 96 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Dünndarmkarzinom Metastasen im M1-Stadium vor [1]. Gemäß der Klassifikation maligner Tumore umfasst das UICC-Stadium IV bei Dünndarmkarzinomen ausschließlich solche Fälle mit Metastasen im M1-Stadium (Fernmetastasen) [26,27].
- Sowohl die Leitlinie des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [28] als auch die Empfehlungen einer Expertengruppe aus Frankreich [26] weisen darauf hin, dass es auch Fälle mit resezierbarer metastasierter Erkrankung geben kann. Diese bezeichnet die NCCN-Leitlinie als selten ohne dafür eine konkrete Angabe zur Häufigkeit auszuweisen [28].
- Gemäß den beiden zuvor erwähnten Quellen [26,28] gibt es zwar auch Fälle ohne Fernmetastasen, die als nicht resezierbar anzusehen sind. Für diese sei jedoch gegebenenfalls eine Transformation in eine resezierbare Erkrankung möglich (laut der NCCN-Leitlinie mittels einer neoadjuvanten Therapie) [26,28].

Der vom pU in Schritt 2a angesetzte Anteilswert (30,5 %) ist der von ihm zitierten Quelle [29] nicht zu entnehmen. Allerdings finden sich die von ihm genannten Angaben auf der Webseite des ZfKD mit Bezug auf die Neuerkrankungen der Diagnosejahre 2015 und 2016 [30]. Der Anteilswert ist auf die 5-Jahres-Prävalenz nicht übertragbar. Der Grund dafür ist, dass Patientinnen und Patienten, die bei Diagnose von Fernmetastasen betroffen sind, ein deutlich geringeres Überleben haben als diejenigen, deren Diagnose in einem früheren Stadium erfolgt (siehe Daten des Tumorregisters München [11]). Folglich hat von den zur 5-Jahres-Prävalenz zählenden Patientinnen und Patienten vermutlich ein geringerer Anteil eine Erstdiagnose im Stadium IV erhalten als vom pU implizit angenommen wurde. Im Umkehrschluss dazu ist der vom pU in Schritt 2b1 angenommene Anteilswert mit Erstdiagnose im Stadium I bis III für die von der 5-Jahres-Prävalenz umfassten Patientinnen und Patienten vermutlich zu gering ausgewiesen.

Die auf Daten des Tumorregisters München beruhende Anteilsspanne in Schritt 2b2 bezieht sich auf die kumulative Inzidenz von Progressionsformen über einen Zeitraum von 5 Jahren ab der Erstdiagnose [11] und ist damit ebenfalls nicht auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragbar. Bei den in der 5-Jahres-Prävalenz eingeschlossenen Patientinnen und Patienten liegt die Erstdiagnose unterschiedlich lange zurück und sie müssen bis zu einem bestimmten Stichtag überlebt haben. Die Übertragung der Anteilsspanne des pU auf die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I bis III führt zu Unsicherheit.

Im Hinblick auf die vom pU in den Schritten 2a und 2b1 herangezogene Stadienverteilung ist als weiterer Unsicherheitsfaktor zu erwähnen, dass den Daten des ZfKD zufolge für einen großen Teil der Neuerkrankungen bei Diagnose das Stadium unbekannt war (ca. 40 % sowohl bei Frauen als auch bei Männern) [30]. Darüber hinaus beziehen sich die in den Schritten 2a, 2b1 und 2b2 verwendeten Anteilswerte nicht ausschließlich auf Adenokarzinome des Dünndarms [11,30].

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Fortschreiten nach vorheriger Therapie

Die Grenzen der vom pU angesetzten Spanne für das Fortschreiten unter einer Therapie im nicht resezierbaren oder metastasierenden Stadium beziehen sich auf einen Zeitraum von 6 Monaten (Untergrenze von 32 %) [12] bzw. 12 Monaten (Obergrenze von 90 %) [15] ab Therapiebeginn. Für die Zielpopulation sind gemäß der vorliegenden Indikation („[...] mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie“ [1]) jedoch auch Patientinnen und Patienten relevant, deren Therapie im nicht resezierbaren oder metastasierenden Stadium länger als 6 Monate bzw. 12 Monate zurückliegt, sofern sie im aktuellen Betrachtungsjahr ein Fortschreiten erleiden. Vor diesem Hintergrund ist die vom pU auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragene Anteilsspanne mit Unsicherheit behaftet.

Des Weiteren ist unklar, welchen Stellenwert im deutschen Versorgungskontext die Therapien haben, auf denen die vom pU veranschlagten Grenzen der Anteilsspanne beruhen (Untergrenze: Kombinationstherapie mit Bevacizumab und einer aus Capcitabin und Oxaliplatin bestehenden Chemotherapie [12]; Obergrenze: nab-Paclitaxel [15]). Die vom pU gewählten Therapien finden sich in der NCCN-Leitlinie unter einer Vielzahl möglicher Therapien für nicht resezierbare oder metastasierte Adenokarzinome des Dünndarms [28].

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR

Die vom pU veranschlagte Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR ist mit Unsicherheit behaftet. Die Analysen, aus denen die Angaben stammen, umfassen nur geringe Patientenzahlen (n = 25 bzw. 29 [20,21]). Außerdem sind die Anteilswerte aufgrund der Charakteristika der Analysepopulationen nur eingeschränkt auf die in den vorherigen Schritten berechnete Population übertragbar (z. B. keine Einschränkung auf nicht resezierbare oder metastasierende Dünndarmkarzinome). Zumindest liefert der pU aber auf Grundlage der für die Obergrenze von 24 % herangezogenen Analyse [20] eine Angabe für die darin eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Stadium IV. Diese liegt in der Größenordnung der Obergrenze (25 %).

In der Literatur finden sich Angaben zu Anteilswerten, aus denen sich mit 5 % [31] bis 33 % [32] eine breitere Spanne ergeben würde. Allerdings sind die in den Studien betrachteten Populationen ebenfalls nur eingeschränkt auf die Population in Schritt 3 übertragbar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet für Frauen eine konstante Inzidenz und bei Männern eine zunehmende Inzidenz des Dünndarmkarzinoms. Die Fallzahlen in den Jahren 2022 bis 2027 berechnet der pU für Frauen auf Grundlage der rohen Rate von 2,8 Fällen pro 100 000 Personen (Angabe des RKI für das Jahr 2018 [2]). Für die rohen Raten der Jahre 2022 bis 2027 bei Männern nimmt der pU eine lineare Extrapolation auf Grundlage der Angaben des RKI für die Jahre 2014 bis 2018 [2] vor. Zur Bestimmung von Fallzahlen überträgt der pU die jeweiligen Raten auf die entsprechenden Bevölkerungszahlen gemäß Variante 6 (G1-L2-W2) der Bevölkerungsvorausberechnung [3]. Die aus dieser Vorgehensweise für die Jahre 2022 bis 2027 resultierenden Fallzahlen liegen für Frauen zwischen 1181 und 1185 pro Jahr. Für Männer ergibt sich eine Zunahme von 1709 Fällen im Jahr 2022 auf 1934 Fälle im Jahr 2027.

Die Entwicklung der Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenz berechnet der pU, wie zuvor beschrieben, auf Grundlage einer linearen Regression der rohen Raten nach Geschlecht unter Einbezug der Bevölkerungszahlen gemäß Variante 6 (G1-L2-W2) der Bevölkerungsvorausberechnung [3] (zum Vorgehen siehe Abschnitte II 1.3.1 und II 1.3.2 jeweils zu Schritt 1a). Mit Bezug auf Frauen berechnet der pU eine geringfügig abnehmende 5-Jahres-Prävalenz (3553 Fälle für das Jahr 2022, 3333 Fälle für das Jahr 2027) und mit Bezug auf Männer eine steigende 5-Jahres-Prävalenz (4961 Fälle für das Jahr 2022, 5431 Fälle für das Jahr 2027).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	36–377	Die vom pU angegebene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet und die Anzahl in der GKV-Zielpopulation könnte auch außerhalb dieses Bereichs liegen. Dies ist insbesondere durch die Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis in Verbindung mit den darauf übertragenen Anteilswerten bedingt.
<p>a. Angaben des pU dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Behandlungsregime als geeignete Komparatoren angesehen: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab sowie Best supportive Care (BSC) allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU macht Angaben zu den Kosten aller als geeignete Komparatoren angesehenen Therapieoptionen. Für die konkret benannten Behandlungsregime findet keine Bewertung statt, da für die Behandlung des Dünndarmadenokarzinoms neben Pembrolizumab keine anderen Arzneimitteltherapien zugelassen sind und auch keine der aufgezählten Optionen in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie („Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten [sog. Off-Label-Use]“) [33] genannt ist.

Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab entsprechen der Fachinformation [1], der zufolge die empfohlene Dosis von Pembrolizumab entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen beträgt. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist [1], wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Er setzt in Abhängigkeit vom Anwendungsmodus die folgenden Anzahlen an Behandlungstagen an:

- 17,4 Behandlungstage pro Jahr bei einer Anwendung alle 3 Wochen
- 8,7 Behandlungstage pro Jahr an bei einer Anwendung alle 6 Wochen

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab entsprechen der Fachinformation [1] und damit dem im vorherigen Abschnitt II 2.1 beschriebenen Anwendungsmodus.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU für Pembrolizumab angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

- Der pU berücksichtigt Kosten für die Infusionstherapie mit Pembrolizumab.
- Der pU veranschlagt für die Testung auf MSI-H bzw. dMMR unabhängig vom Applikationsmodus Kosten in Höhe von 195,36 € (2-mal die Abrechnungsziffer 19464 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [EBM]). Es ist möglich, dass die Testung für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der MSI- bzw. dMMR-Status bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.
- Auf Grundlage der Fachinformation von Pembrolizumab [1] könnte man weitere Kosten im Hinblick auf Kontrolluntersuchungen (z. B. Überwachung auf Abweichungen der Leberfunktion) ansetzen, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe im Rahmen der Anwendung von Pembrolizumab sind plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 101 276,66 € bei einer Anwendung alle 3 Wochen und in Höhe von 100 593,27 € bei einer Anwendung alle 6 Wochen. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe (siehe Tabelle 2). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	alle 3 Wochen: 99 714,53	alle 3 Wochen: 326,73	alle 3 Wochen: 1235,40	alle 3 Wochen: 101 276,66	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
		alle 6 Wochen: 99 714,53	alle 6 Wochen: 261,05	alle 6 Wochen: 617,70	alle 6 Wochen: 100 593,27	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b		-				Für die konkret benannten Behandlungsregime findet keine Bewertung der vom pU berechneten Therapiekosten statt, da für die Behandlung des Dünndarmadenokarzinoms neben Pembrolizumab keine anderen Arzneimitteltherapien zugelassen sind und auch keine der aufgezählten Optionen in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [33] genannt ist. Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
FOLFIRI		25 883,37	1652,65	7360,20	34 896,22	
Irinotecan		20 020,79	131,37	1409,40	21 561,56	
nab-Paclitaxel		32 594,55	131,37	1409,40	34 135,32	
Nivolumab		alle 2 Wochen: 76 495,71 alle 4 Wochen: 76 202,62	alle 2 Wochen: 392,42 alle 4 Wochen: 293,51	alle 2 Wochen: 1853,10 alle 4 Wochen: 923,00	alle 2 Wochen: 78 741,22 alle 4 Wochen: 77 419,13	
Nivolumab + Ipilimumab	96 965,57	212,13	1995,10	99 172,82		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich					
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: FOLFIRI, Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab, 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; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Aspekten, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Pembrolizumab haben können. Dazu zählen Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1], die Häufigkeit von Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen. Mangels belastbarer Daten könne eine zuverlässige Abschätzung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab derzeit jedoch nicht erfolgen. Auch eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich sei aus diesem Grund aktuell nicht möglich.

II 3 Literatur

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

1. MSD Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Dünndarm (C17) - Inzidenz und Prävalenz in Deutschland. Stand: 21. Dezember [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
3. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg251412.
4. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009; 249(1): 63-71. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818e4641>.
5. Bouvier AM, Robaszekiewicz M, Jooste V et al. Trends in incidence of small bowel cancer according to histology: a population-based study. *J Gastroenterol* 2020; 55(2): 181-188. <https://dx.doi.org/10.1007/s00535-019-01636-z>.
6. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg* 2007; 142(3): 229-235. <https://dx.doi.org/10.1001/archsurg.142.3.229>.
7. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S et al. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(12): 2826-2832. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00854.x>.
8. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol* 2009; 19(1): 58-69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.10.004>.
9. Talamonti MS, Goetz LH, Rao S et al. Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg* 2002; 137(5): 564-570; discussion 570-561. <https://dx.doi.org/10.1001/archsurg.137.5.564>.
10. Pedersen KS, Raghav K, Overman MJ. Small Bowel Adenocarcinoma: Etiology, Presentation, and Molecular Alterations. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(9): 1135-1141. <https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2019.7344>.
11. Tumorregister München. ICD-10 C17: Dünndarmkarzinom - Survival. Stand: 03. Januar. 2022.

12. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer* 2017; 123(6): 1011-1017. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.30445>.
13. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol* 2017; 22(5): 905-912. <https://dx.doi.org/10.1007/s10147-017-1138-6>.
14. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2017; 123(18): 3494-3501. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.30766>.
15. Overman MJ, Adam L, Raghav K et al. Phase II study of nab-paclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(1): 139-144. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx688>.
16. Pedersen KS, Foster NR, Overman MJ et al. ZEBRA: A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Small-Bowel Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27(13): 3641-3648. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-0159>.
17. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012; 23(5): 561-566. <https://dx.doi.org/10.1097/CAD.0b013e328350dd0d>.
18. Zaanan A, Gauthier M, Malka D et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer* 2011; 117(7): 1422-1428. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.25614>.
19. Quaas A, Rehkaemper J, Rueschoff J et al. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Front Oncol* 2021; 11: 569475. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.569475>.
20. Merck. Studienbericht EMSIG (NIS009840): Epidemiology of dMMR / MSI Solid Tumors in Germany: A Retrospective Evaluation in Three Pathology Centers. 2022.
21. Stenzinger A. Abschlussbericht dMMR/MSI-H Prävalenz Heidelberg. 2022.
22. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.

23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 30. September [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
24. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
25. MSD Sharp & Dohme. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.
26. Locher C, Batumona B, Afchain P et al. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO). Dig Liver Dis 2018; 50(1): 15-19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.09.123>.
27. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation Dunndarm (ICD-0 -3 C17). In: Wittekind C (Ed). TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Weinheim: WILEY-VCH; 2020.
28. Benson AB, Venook AP, Pedersen KS et al. Small Bowel Adenocarcinoma, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Stand: 9. März [online]. 2022. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1495>.
29. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
30. Zentrum für Krebsregisterdaten. Dünndarmkrebs; ICD-10 C17 [online]. 2021 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Duenn darmkrebs/duenn darmkrebs_node.html;jsessionid=1F8105C5BFA835251A18A98BF362A360.internet061.
31. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ et al. An insight into the genetic pathway of adenocarcinoma of the small intestine. Gut 2002; 50(2): 218-223. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.50.2.218>.
32. Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S et al. Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine. Br J Cancer 2010; 102(1): 144-150. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605449>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.