

## 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 (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie geeignet ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H, für die eine systemische Therapie geeignet ist <sup>b</sup>	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie
2	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie geeignet ist <sup>b</sup>	Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz		

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (14.11.2024) am 26.11.2024 angepasst. Die zuvor vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (konsentiert am 08.11.2022) war eine systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, die sich in nur einer Fragestellung auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog.

Der pU gibt an, der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, und wählt Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie. Demnach bearbeitet der pU im Dossier nur eine Fragestellung und unterteilt die Patientenpopulation nicht in Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) (Fragestellung 1) und in Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) (Fragestellung 2). Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Ergebnisse**

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine relevante Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vom pU eingeschlossene Studie KEYNOTE 868 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in beiden Fragestellungen nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. Dies wird im Folgenden begründet.

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie KEYNOTE 868***

Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine noch laufende doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (Stadium III, IVA oder IVB) oder eines rezidierten Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie (ausgenommen Karzinosarkom) und unabhängig vom MMR-Status. Die Patientinnen durften zur Behandlung des Endometriumkarzinoms noch keine vorherige systemische Therapie erhalten haben, eine vorherige Chemotherapie war nur im adjuvanten Setting erlaubt. Patientinnen, die eine vorherige adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, waren geeignet, wenn das chemotherapiefreie Intervall vor Randomisierung mindestens 12 Monate betrug. Eine Hormontherapie zur Behandlung des Endometriumkarzinoms musste mindestens 3 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen sein, eine strahlentherapeutische Behandlung mindestens 4 Wochen vor Randomisierung. Weitere Einschlusskriterien waren eine immunhistochemische Bestimmung des MMR-Status und ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von  $\leq 2$ .

Insgesamt wurden 819 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach den Merkmalen Vorliegen von dMMR (ja vs. nein), ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2) und vorherige Chemotherapie (ja vs. nein) randomisiert. Aus Modul 4 A des Dossiers geht hervor, dass bei 223 (27 %) Patientinnen eine dMMR und bei 586 (72 %) Patientinnen eine pMMR vorlag. Bei 10 (1 %) Patientinnen war der MMR-Status fehlend oder nicht bestimmbar.

Nach Randomisierung unterteilt sich die Studie KEYNOTE 868 in eine Kombinationsphase, eine Erhaltungsphase sowie ein 5-Jahres-Follow-up. In der Kombinationsphase erhielten die Patientinnen Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Pembrolizumab oder Placebo für 6 Zyklen. In der sich anschließenden Erhaltungsphase wurde Pembrolizumab oder Placebo für bis zu 14 weitere Zyklen verabreicht. Patientinnen mit einer stabilen Erkrankung oder mit einem partiellen Ansprechen gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Version 1.1, sowie messbarer Erkrankung am Ende von Zyklus 6 durften die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel (in Kombination mit Pembrolizumab oder Placebo) nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes für bis zu 10 Zyklen fortsetzen.

Die Behandlung der Patientinnen erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung, bis zum Therapieabbruch aufgrund einer ärztlichen Entscheidung oder bis zu einem Maximum von 20 Zyklen (entspricht bis zu ca. 24 Monaten).

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt***

Der G-BA hat in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H (Fragestellung 1) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für Patientinnen mit pMMR (Fragestellung 2) hat der G-BA Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Kontrollarm der Studie KEYNOTE 868 wurde keines der beiden Therapieregime untersucht. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie somit für keine der 2 Fragestellungen umgesetzt ist, ist die Studie KEYNOTE 868 für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in beiden Fragestellungen nicht geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für beide Fragestellung der Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich mit 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 in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H, für die eine systemische Therapie geeignet ist <sup>b</sup>	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie geeignet ist <sup>b</sup>	Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.