

Pembrolizumab (Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-111

Version: 1.0

Stand: 11.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1934

DOI: 10.60584/A24-111

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß
§ 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.11.2024

Interne Projektnummer

A24-111

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-111>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-111>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Pembrolizumab, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

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

- Caroline Wöhl
- Charlotte Guddat
- Simone Johner
- Claudia Kapp
- Maximilian Kind
- Torben Lütkehermölle
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

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) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Pembrolizumab ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.

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 (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.

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.

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.

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, jeweils ggf. 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 sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, 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 Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments 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“. 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
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
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: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	I.5
Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	I.9
Tabelle 5: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMR	Mismatch-Reparatur
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
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 (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 ^a
1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H, für die eine systemische Therapie geeignet ist ^b	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 ^b	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 ≤ 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 Prüffärztin / des Prüfarztes 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 ^a	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 ^b	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 ^b	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.

I 2 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H, für die eine systemische Therapie geeignet ist ^b	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 ^b	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 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 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 (siehe Tabelle 4).

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

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 25.09.2024)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.09.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.09.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.09.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 25.11.2024),
Suchstrategien siehe I Anhang A

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der mit seiner Informationsbeschaffung die Studie KEYNOTE 868 [2] identifiziert und zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

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 einer histologisch gesicherten 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 (allein oder als kombinierte Radiochemotherapie) 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 ≤ 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 Prüffärztin / des Prüffarztes 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).

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 868 ist das progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben und Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

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 festlegt. 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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^b	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 ^b	Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib	Zusatznutzen nicht belegt
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			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, mindestens jedoch geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2023; 388(23): 2159-2170. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302312>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Pembrolizumab

1. ClinicalTrials.gov

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(endometrial OR endometrial cancer OR endometrial neoplasms)[Condition/disease] AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)[Intervention/treatment]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
endometrial* AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
(endometrial)[Contain all of these terms] AND (pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475)[Contain any of these terms]

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.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. 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.

Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

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. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen

aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit 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.

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 und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung 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, und 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 immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.15
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.19
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.19
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung	II.20
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.21
II 2.1 Behandlungsdauer	II.21
II 2.2 Verbrauch.....	II.22
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.23
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.23
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.24
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.25
II 2.7 Versorgungsanteile	II.27
II 3 Literatur.....	II.28

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.20
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.25

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
MMR	Mismatch Reparatur
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Krankheitsbild des Endometriumkarzinoms nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie geeignet ist.

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (14.11.2024) am 26.11.2024 angepasst. Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientenpopulationen:

- erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), für die eine systemische Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), für die eine systemische Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2)

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 oder zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Da die Unterteilung in 2 Fragestellungen des G-BA nach Einreichung des Dossiers erfolgte (siehe oben), liegen in Modul 3 A keine Angaben je Fragestellung, sondern nur für die gesamte Zielpopulation vor.

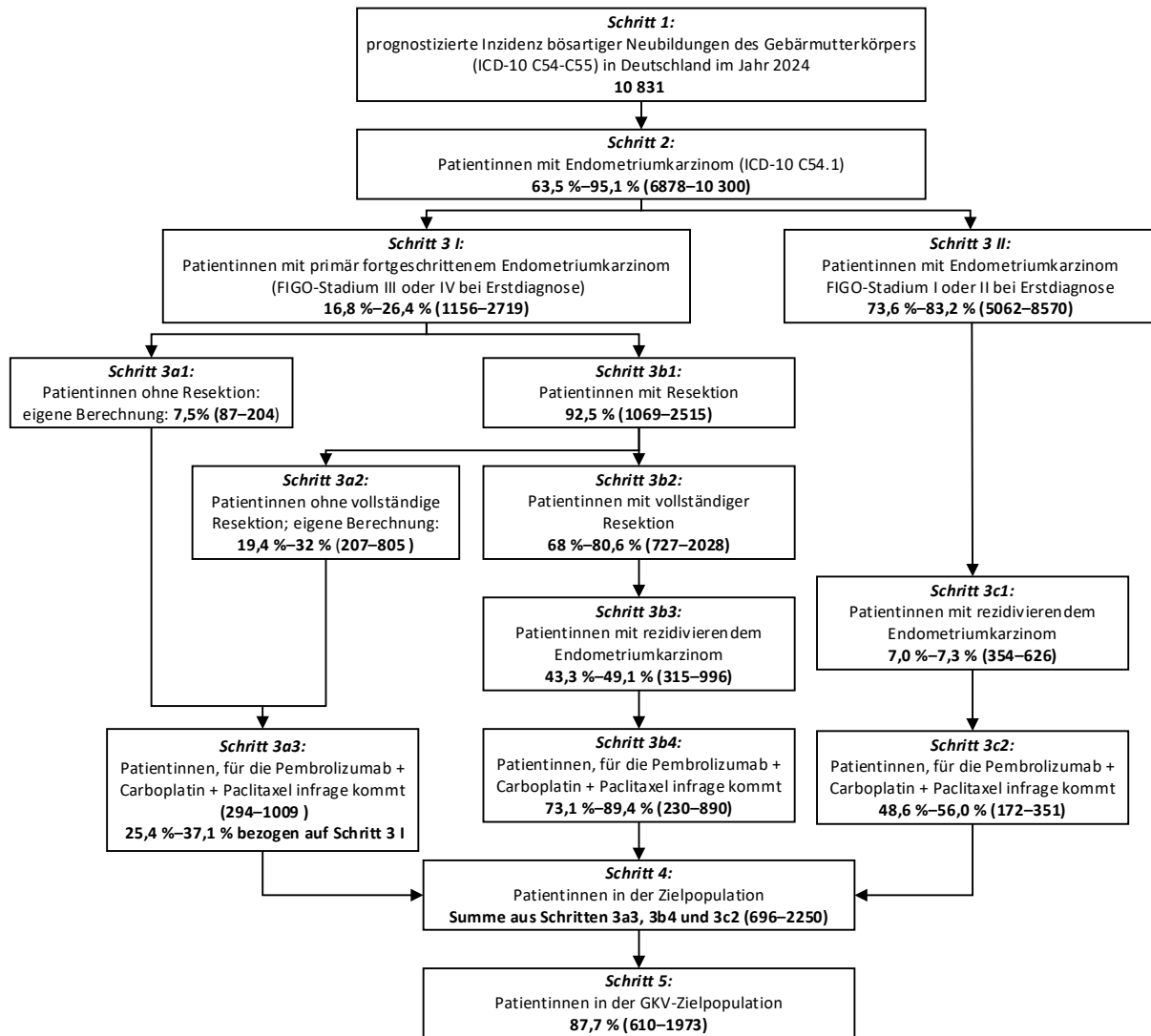
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Trotz der Zulassung der beiden Immun-Checkpoint-Inhibitoren Dostarlimab und Durvalumab jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel besteht laut pU nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen unabhängig vom Mismatch-Reparatur(MMR)-Status zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen 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 für den jeweiligen Schritt in Klammern
 FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;
 ICD-10: Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme,
 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz bösartige Neubildungen des Gebärmutterkörpers (ICD-10 C54-C55) in Deutschland im Jahr 2024

Der pU zieht die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) [2] heran. Dort entnimmt er die rohe Inzidenzrate bösartiger Neubildungen des Gebärmutterkörpers in Deutschland für das Jahr 2022. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C54.- und C55 (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C55: Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Die Inzidenz für das Jahr 2024 wird vom pU durch Multiplikation der rohen Inzidenzrate für das Jahr 2022 von 25,2 pro 100 000 Personen mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl für Frauen berechnet [3]. Der pU zieht dazu den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2024 angegebenen Bevölkerungsstand für Frauen von ca. 42 980 000 Personen heran. Er basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3].

Somit prognostiziert er für das Jahr 2024 eine Anzahl von 10 831 inzidenten Patientinnen mit bösartigen Neubildungen des Gebärmutterkörpers in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54.1)

Der pU zieht für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54.1) Daten mehrerer Landeskrebsregister heran (Hessisches Krebsregister 2016-2020 [4]; Krebsregister Niedersachsen 2022 [5]; Krebsregister Rheinland-Pfalz 2018 [6]; Krebsregister Nordrhein-Westfalen 2022 [7]; Krebsregister Brandenburg-Berlin 2021 [8]; Krebsregister Schleswig-Holstein 2023 [9]; Krebsregister Hamburg 2022 [10]; Krebsregister Baden-Württemberg 2021 [11]; Krebsregister Bremen 2021 [12]). Aus diesen entnimmt der pU jeweils den Anteil von Endometriumkarzinomen (ICD-10 C54.1) an den ICD-10-Codes C54-C55. Anschließend verwendet er den niedrigsten Anteilswert (63,5 %, Krebsregister Niedersachsen [5]) für die untere Grenze und den höchsten Anteilswert (95,1 %; Hessisches Krebsregister [4]) für die obere Grenze.

Der pU multipliziert die Anteilswerte (63,5 % und 95,1 %) jeweils mit der aus Schritt 1 ermittelten Patientenzahl. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 6878 bis 10 300 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom.

Nachfolgend ermittelt der pU 3 verschiedene Patientengruppen, für die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage kommt (siehe Schritte 3a3, 3b4 und 3c2). In der Summe stellen sie die Zielpopulation des pU dar (siehe dazu auch Abbildung 1). Der pU erläutert, dass für diese Patientengruppen „keine kurative Behandlung“

infrage kommt. Im Folgenden werden auf die Begriffe „kurative Behandlung“ bzw. „keine kurative Behandlung“ verzichtet und stattdessen ausschließlich die jeweilige Operationalisierung des pU dargestellt.

Schritt 3 I: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium III oder IV bei Erstdiagnose)

Der pU operationalisiert das primär fortgeschrittene Endometriumkarzinom als Karzinom im Stadium III oder IV gemäß Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) bei Primärdiagnose.

Für die Verteilung der Stadien des Endometriumkarzinoms bei Diagnose zieht der pU Daten mehrerer Landeskrebsregister heran (Bayerisches Krebsregister 2019 [13]; Hessisches Krebsregister 2016-2020 [4]; Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern 2021 [14]; Krebsregister Brandenburg-Berlin 2021 [8]; Krebsregister Schleswig-Holstein 2023 [9]). Dort sind Daten für die Diagnosecodes C54.- und C55 angegeben.

Für die Berechnung des Anteils der Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV verwendet der pU den niedrigsten aus den Landeskrebsregistern berichteten Anteilswert (16,8 %, Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern 2021 [14]) für die untere Grenze und den höchsten berichteten Anteilswert (26,4 %, Bayerisches Krebsregister 2019 [13]) für die obere Grenze.

Bezogen auf die Patientinnen in Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 1156 bis 2719 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom.

Schritte 3a1 bis 3a3: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als Erstlinie infrage kommt

Der pU weist für die Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, für die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als Erstlinie infrage kommt, einen Anteilswert in Höhe von 25,4 % und 37,1 % aus, bezogen auf die Patientinnen in Schritt 3 I (Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom), siehe Schritt 3a3. Die daraus resultierenden Patientengruppe (294 bis 1009 Patientinnen) beinhaltet 2 Patientenpopulationen (Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ohne Resektion [3a1] sowie Patientinnen mit Resektion ohne vollständige Entfernung des Tumors [3a2]), deren Anzahlen vom pU nicht separat dargestellt werden. Sie werden durch eine eigene Berechnung in Abbildung 1 ausgewiesen und die Herleitung im Folgenden in Anlehnung an die Ausführungen des pU beschrieben.

Schritt 3a1: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ohne Resektion

Der pU ermittelt mithilfe der Daten aus der Publikation von van Wijk et al. [15] einen Anteilswert in Höhe von 92,5 % für Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV, die eine primäre operative Resektion erhalten (1069 bis 2515 Patientinnen mit Resektion bezogen auf Patientinnen in Schritt 3 I). In der Studie von van Wijk et al. [15] wurden Krankenakten von 67 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV retrospektiv untersucht, die in 1 Krankenhaus in den Niederlanden zwischen den Jahren 1984 und 2003 behandelt wurden.

Im Umkehrschluss lässt sich ein Anteilswert in Höhe von 7,5 % ableiten für Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV, die sich keiner operative Resektion als Primärtherapie unterziehen. Bezogen auf die Patientinnen in Schritt 3 I (Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom) ergibt sich eine Anzahl von 87 bis 204 Patientinnen ohne Resektion als Primärtherapie.

Schritt 3a2: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ohne vollständige Resektion

Der pU zieht für diesen Schritt 2 Publikationen heran: In der Studie von van Wijk et al. [15] (siehe vorheriger Abschnitt) war bei einem Anteil von 80,6 % der Patientinnen mit einer Resektion eine makroskopisch vollständige Entfernung möglich. Bei der Publikation von Alagkiozidis et al. [16] handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, bei der unter anderem bei 60 Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (FIGO Stadium III-IV) in 2 Krankenhäusern in Brooklyn, New York zwischen 1984 und 2009 eine primäre zytoreduktive Operation durchgeführt wurde. Eine R0-Resektion wurde bei einem Anteil von 68 % der Patientinnen erreicht.

Anhand einer Spanne von 68 % bis 80,6 % der Patientinnen mit einer vollständigen Resektion lässt sich im Umkehrschluss eine Spanne von 19,4 % bis 32 % für Patientinnen ohne vollständige Resektion ermitteln. Durch Übertragung dieser Spanne auf die Patientinnen mit Resektion (siehe Beschreibung von Schritt 3a1) ergibt sich eine Anzahl von 207 bis 805 Patientinnen ohne vollständige Entfernung des Tumors.

Schritt 3a3: Summe aus den Schritten 3a1 und 3a2

Als Summe der Fallzahlen der Patientengruppen 3a1 (Patientinnen ohne Resektion) und 3a2 (Patientinnen ohne vollständige Resektion) ergibt sich eine Anzahl von 294 bis 1009 Patientinnen. Diese Anzahl weist der pU als eine der 3 Gruppen der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom aus, für die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als Erstlinienbehandlung infrage kommt.

Schritt 3b1: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und mit Resektion

Als weitere Patientengruppe der Zielpopulation ermittelt der pU in den folgenden Schritten diejenigen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und mit vollständiger Resektion, deren Tumor im weiteren Krankheitsverlauf rezidiert. Diese Patientengruppe schränkt der pU auf diejenigen ein, für die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als Erstlinienbehandlung infrage kommt.

Der pU legt den in Schritt 3a1 ermittelten Anteil in Höhe von 92,5 % (Patientinnen mit operativer Resektion bei primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom) zugrunde. Bezogen auf die Patientinnen in Schritt 3 I (Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom) ergibt sich eine Anzahl von 1069 bis 2515 Patientinnen mit Resektion.

Schritt 3b2: Patientinnen mit vollständiger Resektion

Der pU zieht die in Schritt 3a2 ermittelten Anteilsspanne von 68 % bis 80,6 % der Patientinnen mit einer vollständigen Resektion heran. Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt 3b1 ergibt sich eine Anzahl von 727 bis 2028 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit vollständiger Resektion.

Schritt 3b3: Patientinnen mit Rezidiv im Krankheitsverlauf

Für Patientinnen, deren Tumor nach vollständiger Resektion im weiteren Krankheitsverlauf rezidiert, weist der pU eine Anteilsspanne von 43,3 % bis 49,1 % aus. Dabei verweist er auf 2 Publikationen:

Für die untere Grenze zieht der pU die Analyse von Huijgens et al. [17] heran. Darin wurden 209 Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom und einer Operation mit kurativer Absicht eingeschlossen. Diese wurden zwischen den Jahren 2002 und 2010 in 1 Krankenhaus in den Niederlanden behandelt und im Median 40 Monate nachbeobachtet. Der pU ermittelt anhand der ausgewiesenen Rezidivraten für die Stadien III und IV einen Mittelwert in Höhe von 43,3 %, gewichtet anhand der Fallzahlen in den FIGO-Stadien III und IV bei Diagnose.

Für die obere Grenze zieht der pU die Publikationen von van Wijk et al. [15] heran, siehe auch Schritt 3a1. Der mediane Beobachtungszeitraum der 67 eingeschlossenen Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV betrug 27 Monate. Der pU ermittelt eine Rezidivrate von 49,1 % anhand der Fallzahl von Patientinnen mit Rezidiv (26 Patientinnen), dividiert durch die Anzahl aller Patientinnen mit klinischem vollständigem Ansprechen auf die Primärbehandlung (53 Patientinnen).

Der pU multipliziert die Anteilswerte (43,3 % und 49,1 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 3b2. Daraus ergibt sich eine Anzahl 315 bis 996 Patientinnen mit einem rezidivierendem Endometriumkarzinom nach vollständiger Resektion.

Schritt 3b4: Patientinnen mit Rezidiv, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage kommt

Der pU bestimmt zunächst Anteilswerte für Patientinnen mit Rezidiv, für die eine systemische Therapie nicht infrage kommt.

Der pU zieht hierzu erneut die Publikation von van Wijk et al. [15] heran. Ein Anteil von 26,9 % der Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom (26 Patientinnen, siehe Schritt 3b3) hatte keine nachweisbare Erkrankung nach der Rezidivtherapie (7 Patientinnen).

Zudem zieht der pU die Publikation von Siegenthaler et al. [18] heran. Die Daten der Studie basieren auf einer retrospektiven Kohortenstudie, in der 594 Patientinnen mit Endometriumkarzinom aus 1 Klinikum in Schweden und 1 Klinikum in der Schweiz in den Jahren 2004 bis 2015 eingeschlossen wurden. Siegenthaler et al. [18] betrachten davon ausschließlich diejenigen Patientinnen, deren Tumor rezidiviert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 54 Monate. Der pU gibt einen Anteilswert von 10,6 % für Patientinnen mit Rezidiv an, deren Erkrankung im Stadium III oder IV diagnostiziert wurde und die ein lokoregionäres Rezidiv ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung aufwiesen (5 Patientinnen von 47 Patientinnen) [19].

Anhand dieser Anteilswerte ermittelt der pU dann über einen Umkehrschluss (Differenz aus 100 % und den oben genannten Anteilswerten: 10,6 % und 26,9 %) Anteilswerte von 73,1 % und 89,4 %. Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt 3b3 ergibt sich eine Anzahl von 230 bis 890 Patientinnen, die der pU als Patientengruppe mit Rezidiv ausweist, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage kommt.

Schritt 3 II: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Erstdiagnose

Als weitere Patientengruppe der Zielpopulation ermittelt der pU in den folgenden Schritten zudem neu diagnostizierte Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II, deren Tumor im weiteren Krankheitsverlauf rezidiviert. Diese Patientengruppe schränkt der pU auf diejenigen ein, für die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als Erstlinienbehandlung infrage kommt.

Der pU verweist bei der Ermittlung der Anteilswerte für Tumoren mit Stadium I oder II auf die Daten der Landeskrebsregister aus Schritt 3a [4,8,9,13,14] und gibt hier einen Anteilswert in Höhe von 73,6 % für die untere Grenze (Bayerisches Krebsregister 2019 [13]) und einen

Anteilswert von 83,2 % (Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern 2021 [14]) für die obere Grenze an.

Bezogen auf die Patientinnen in Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 5062 bis 8570 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Erstdiagnose.

Schritt 3c1: Patientinnen mit Rezidiv im Krankheitsverlauf

Zur Ermittlung der Anteilswerte von Patientinnen mit Primärdiagnose im FIGO-Stadium I oder II, bei denen im Krankheitsverlauf ein Rezidiv auftritt, zieht der pU 3 Publikationen heran [17,20,21] und bildet eine Spanne der Anteilswerte.

Die Untergrenze ermittelt er mithilfe der Daten aus der Publikation von Jeppesen et al. [20]. In der kohortenbasierten retrospektiven Studie wurde eine Anzahl von 2612 neu diagnostizierte Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im frühen Stadium (Stadium I-II) mit einer Resektion (mit oder ohne adjuvante Therapie) zwischen den Jahren 2005 und 2009 eingeschlossen. Die Daten stammen aus der Dänischen Gynäkologischen Krebsdatenbank. Innerhalb eines 3-jährigen Follow-up-Zeitraums entwickelten 7,0 % der Patientinnen ein Rezidiv.

Für die Obergrenze zieht der pU die Analyse von Huijgens et al. [17] heran, siehe dazu Schritt 3b3. Auf dieselbe Weise wie in Schritt 3b3 ermittelt er einen Anteilswert für Patientinnen mit einem Rezidiv im Krankheitsverlauf (7,3 %), deren Tumor zuvor bei Erstdiagnose ein frühes Stadium (I oder II) aufzeigte.

Anschließend multipliziert der pU diese Anteilswerte mit dem Ergebnis aus Schritt 3 II. Daraus ergeben sich 354 bis 626 Patientinnen mit einem rezidivierendem Endometriumkarzinom.

Schritt 3c2: Patientinnen mit Rezidiv, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage kommt

Der pU bestimmt wieder zunächst Anteilswerte für Patientinnen mit Rezidiv, für die eine systemische Therapie nicht infrage kommt.

Aus Jeppesen et al. [20], siehe dazu Schritt 3c1, entnimmt der pU einen Anteilswert von 44 %, welcher den Anteil der Patientinnen in einem frühen FIGO Stadium I oder II mit rein lokaler Therapie des Rezidivs abbildet und sich zusammensetzt aus einem Anteil von 10 % der Patientinnen, die eine Resektion und von 34 %, die eine Bestrahlung erhielten (von allen Patientinnen mit Rezidiv).

Zusätzlich zieht der pU die Publikation von Francis et al. [21] heran. Aus einer retrospektiven Kohortenstudie, die die Rezidivraten und das Überleben von 2691 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im frühen Stadium (FIGO Stadium I-II) mit einer Resektion untersucht,

die zwischen 2000 und 2016 an der University of Utah Huntsman Cancer Institute und dem Intermountain Medical Center in den USA behandelt wurden, entnimmt der pU einen Anteilswert von 51,4 %, berechnet als Division des Anteils der Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv an allen Patientinnen mit Primärdiagnose im Stadium I oder II (3,7 %) durch den Anteil aller Patientinnen mit Rezidiv (7,2 %).

Anschließend ermittelt der pU über den Umkehrschluss (Differenz aus 100 % und den oben genannten Anteilswerten: 44,0 % und 51,4 %) Anteilswerte von 48,6 % und 56,0 % der Patientinnen. Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt 3c1 ergibt sich eine Anzahl von 172 bis 351 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in einem frühen FIGO Stadium I oder II, die der pU als Patientengruppe mit Rezidiv ausweist, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage kommt.

Schritt 4: Summe der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage kommt (Zielpopulation)

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 3a3, 3b4 und 3c2 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 696 bis 2250 Patientinnen für Schritt 4.

Schritt 5: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % ermittelt der pU eine Anzahl von 610 bis 1973 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch zwar nachvollziehbar, allerdings ist die Herleitung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation methodisch nicht gänzlich nachvollziehbar. Dies führt insgesamt zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Die maßgeblichen Gründe dafür und weitere Aspekte werden im Folgenden dargestellt:

Zu Schritt 2: Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54.1)

Der vom pU ausgewiesene Anteilswert für Brandenburg (74,2 % ICD-10 C54.1 innerhalb der Kategorien ICD-10 C54.- und C55) lässt sich aus der vom pU mitgelieferten Quelle nicht entnehmen. Dieser Anteil liegt innerhalb der vom pU ausgewiesenen Spanne für Schritt 2 (63,5 % und 95,1 %).

Zu Schritt 3 I und Schritt 3 II: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bzw. I oder II bei Erstdiagnose

Der pU schließt für die Berechnung der Anteilswerte diejenigen Patientinnen aus der Grundgesamtheit aus, für die in den Landeskrebsregistern [13,14] keine Angaben zum

Stadium verfügbar sind. Somit wird implizit davon ausgegangen, dass der Anteil der Patientinnen mit Stadium III oder IV (Schritt 3a) bzw. Stadium I oder II (Schritt 3c) bei dieser Patientengruppe identisch ist im Vergleich zur Gruppe mit Angaben zum Stadium. Es besteht Unsicherheit, inwieweit diese Annahme zutrifft.

Auch für diese Schritte lassen sich die vom pU ausgewiesenen Anteilswerte für Brandenburg (21,5 % für Stadium III oder IV bzw. 78,5 % für Stadium I oder II) aus der vom pU mitgelieferten Quelle nicht entnehmen. Sie liegen innerhalb der vom pU ausgewiesenen Spannen (16,8 % bis 26,4 % für Stadium III oder IV bzw. 73,6 % bis 83,2 % für Stadium I oder II).

Zudem beziehen sich die Anteilswerte nach Stadium, die der pU den Landeskrebsregistern [13,14] entnommen hat, nicht allein auf Patientinnen mit Endometriumkarzinom, sondern übergreifend auf die Gruppe der Patientinnen mit C54.- und C55 gemäß ICD-10 (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C55: Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet). Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54.1) ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 3a1 bis 3a3: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als Erstlinie infrage kommt

Es ist nicht ausgeschlossen, dass auch Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ohne Resektion (Patientengruppe 3a1) bzw. ohne vollständige Resektion als Erstlinienbehandlung (Patientengruppe 3a2) im weiteren Krankheitsverlauf ein Rezidiv erleiden und von der Zielpopulation umfasst sind. Sie werden bei der Herleitung vom pU nicht berücksichtigt.

Zu Schritt 3b2: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und mit vollständiger Resektion

Der pU geht implizit davon aus, dass Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und einer vollständigen Resektion nur dann von der Zielpopulation umfasst sind, wenn sie nachfolgend ein Rezidiv aufweisen. Allerdings sollen laut S3-Leitlinie Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und / oder pN1 eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-3-Schema erhalten [22]. Außerdem sollten Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, ebenfalls eine adjuvante Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten [22]. Daraus lässt sich schließen, dass auch etliche Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom nach einer vollständigen Resektion von der Zielpopulation umfasst sind. Demzufolge ergibt sich für die Zielpopulation eine Unterschätzung.

Zu Schritt 3b4: Patientinnen mit Rezidiv, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage kommt

Der Anteilswert von 26,9 % sowie der daraus ermittelte Anteilswert von 73,1 % aus der Studie von van Wijk et al. [15] bezieht sich auf Patientinnen, die keine nachweisbare Erkrankung nach bereits erfolgter Rezidivtherapie aufweisen. Es ist fraglich inwieweit dies dem hier relevanten Anteilswert der Patientinnen mit Rezidiv entspricht, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Die Herleitung des Anteilswerts (10,6 %) impliziert, dass alle Patientinnen mit einem lokoregionären Rezidiv nicht für eine systemische Therapie infrage kommen und somit nicht von der Zielpopulation umfasst sind. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine systemische Therapie für einige dieser Patientinnen ebenfalls infrage kommt.

Zu Schritt 3c2: Patientinnen mit Rezidiv, für die eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage

Die Herleitung des unteren Anteilswerts (48,6 %) impliziert ebenfalls, dass alle Patientinnen mit einem lokoregionären Rezidiv nicht von der Zielpopulation umfasst sind. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine systemische Therapie für einige dieser Patientinnen ebenfalls infrage kommt.

Zu Schritt 5: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU hat zur Ermittlung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation den GKV-Anteilswert auf Basis der gesamten GKV-Bevölkerung (weiblich und männlich) berechnet. Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets, ist es jedoch präziser den GKV-Anteil ausschließlich bezogen auf die weibliche Bevölkerung zu ermitteln. Dieser liegt etwas höher als der vom pU ermittelte Wert.

Ergänzende Anmerkungen:

Es resultiert zudem Unsicherheit zu den Anteilswerten in den Schritten 3a1, 3a2, 3b1, 3b2, 3b3, 3b4, da die Anteile zum Teil aus Studien mit einer – für epidemiologische Berechnungen – geringen Anzahl relevanter Patientinnen ermittelt wurden (van Wijk et al [15]; Alagkiozidis et al. [16]; Huijgens et al. [17]). Zudem resultiert die Unsicherheit bezüglich der vom pU ermittelten Anteilswerte auch aus der örtlichen Einschränkung (einzelne Krankenhäuser) bei der Rekrutierung der Patientinnen in einigen der vom pU herangezogenen Studien [15-18].

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es wurden folgende Patientengruppen als Zielpopulation in 2 vorherigen Verfahren zum Wirkstoff Durvalumab ermittelt, die zusammen genommen die Zielpopulation des hier relevanten Anwendungsgebietes bilden:

A) Erwachsene mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt (Erstlinienbehandlung) [23]. Diese Population ist vergleichbar mit der aktuellen Fragestellung 1.

B) Erwachsene mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt (Erstlinienbehandlung) [24]. Diese Population ist vergleichbar mit der aktuellen Fragestellung 2.

Die damaligen hergeleiteten Patientenzahlen in den GKV-Zielpopulationen A) und B) waren aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten verbunden [23,24] unter anderem durch:

- Zugrundelegung einer Inzidenz, die nicht nur das Endometriumkarzinom umfasst
- keine adäquate Ermittlung der Verteilung der FIGO-Stadien
- unklare Repräsentativität der Populationen, die den Anteilswerten zum Rezidiv zugrunde liegen
- Gleichsetzung eines Anteilswerts an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit Chemotherapie bevorzugen, mit dem Anteil der Patientinnen, für die diese Behandlung infrage kommt.

Die jetzige Herleitung der Zielpopulation greift zwar einige diese Kritikpunkte auf, z. B. indem ausschließlich Fallzahlen mit Endometriumkarzinom ermittelt werden und eine adäquatere Methodik zur Verteilung der FIGO-Stadien ausgewählt wird. Es bleiben jedoch Teilpopulationen in der jetzigen Zielpopulation unberücksichtigt, siehe dazu Bewertung der Schritte 3a1, 3a2, 3b2, 3b4 und 3c2, sodass insgesamt von einer Unterschätzung der jetzigen Zielpopulation auszugehen ist. Zudem liegen keine Angaben für die beiden vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen vor.

Daher erscheint es trotz der methodischen Limitationen in den vorangegangenen Verfahren [23,24] angemessener die Patientenzahlen in den Zielpopulationen der vorherigen Verfahren als Anzahl der Patientinnen in der jetzigen Zielpopulation heranzuziehen:

- Für Fragestellung 1 kann unter zusätzlicher Berücksichtigung eines älteren Verfahrens zu Dostarlimab [25] eine Anzahl von 378 bis 1522 Patientinnen herangezogen werden [23]. Diese Anzahl wurde in dem Verfahren zu Durvalumab als bis dato beste Schätzung empfohlen.
- Für Fragestellung 2 kann unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Verfahren zu Durvalumab eine Anzahl von 989 bis 1811 Patientinnen [24] herangezogen werden.

Somit ergibt sich als Summe für die jetzige GKV-Zielpopulation eine Gesamtanzahl von 2189 bis 2511 Patientinnen. Die Summenbildung (1811 plus 378 bzw. 989 plus 1522) erfolgt mit der jeweiligen unteren und der jeweiligen oberen Anzahl der (empfohlenen) Spannen der Patientenpopulationen. Dies resultiert daraus, dass der Herleitungsschritt zur Anteilsspanne des Endometriumkarzinoms mit pMMR über einen Umkehrschluss der Anteilsspanne des Endometriumkarzinoms mit dMMR ermittelt wurde.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden 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

Der pU entnimmt die rohe Inzidenzrate der ICD-Codes C54.- und C55 für das Jahr 2022 der ZfKD-Datenbank [2] und geht in den folgenden Jahren von einer gleichbleibenden rohen Inzidenzrate aus. Durch Übertragung auf die vorausberechneten Bevölkerungsanzahlen bis 2029 (siehe auch Abschnitt II 1.3.1, Schritt 1) werden vom pU die Fallzahlen der Inzidenz bis zum Jahr 2029 prognostiziert. Die Anzahlen der Patientinnen mit einer kodierten Erkrankung der ICD-Codes C54.- oder C55 bis zum Jahr 2029 bleiben somit weitgehend konstant (Fallzahlen der Inzidenz: 10 831 im Jahr 2024 und 10 877 im Jahr 2029).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systematische Therapie geeignet ist (Erstlinienbehandlung), davon	610–1973	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist maßgeblich aufgrund fehlender relevanter Patientengruppen in der Zielpopulation unterschätzt. Trotz methodischer Limitationen in vorangegangenen Verfahren [23-25] erscheint es angemessener, die darauf basierenden Patientenzahlen auch in diesem Verfahren zugrunde zu legen. Insgesamt ergeben sich daraus 2189 bis 2511 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, die sich wie folgt auf die beiden Fragestellungen verteilen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 378 bis 1522 Patientinnen für Fragestellung 1 und ▪ 989 bis 1811 Patientinnen für Fragestellung 2.
	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H, für die eine systemische Therapie geeignet ist ^b ; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1)	keine Angabe	
	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie geeignet ist ^b ; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2)	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU</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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der G-BA hat für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H, für die eine systemische Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1):
 - Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie
- erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2):
 - Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (14.11.2024) am 26.11.2024 angepasst. Der pU bezieht sich in Modul 3 A auf die zuvor am 08.11.2022 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurde für die gesamte Patientenpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets eine systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vorgegeben. Für die systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe liefert der pU Angaben in Modul 3 A zu Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin. Diese werden nicht bewertet, da diese Therapie kein Bestandteil der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist.

Für die zu bewertende Therapie liefert der pU Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für das 2. Behandlungsjahr.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab gemäß Fachinformation [1] beträgt im Allgemeinen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Dabei sollten die Patientinnen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben ist) behandelt werden. Bei Anwendung in Kombination sind zudem die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen. Dem Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Pembrolizumab [1] sowie den Fachinformationen der jeweiligen

begleitenden Therapeutika Carboplatin [26] und Paclitaxel [27] lassen sich für das vorliegende Anwendungsgebiet keine konkreten Angaben zum Behandlungsmodus entnehmen.

Die Angaben des pU für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel basieren deshalb auf den Angaben des Abschnitts 5.1 (KEYNOTE 868) der Fachinformation [1] sowohl für das 1. als auch für das 2. Behandlungsjahr. Der pU macht für das 1. Behandlungsjahr differenzierte Angaben zu der Kombinationstherapie (Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel) und der anschließenden Erhaltungstherapie (Pembrolizumab als Monotherapie). Für die Kombinationstherapie geht er von 1 Behandlung 1-mal alle 3 Wochen für insgesamt 6 Zyklen aus. Im Anschluss daran legt der pU in der Erhaltungstherapie eine Gabe von Pembrolizumab als Monotherapie 1-mal alle 6 Wochen für bis zu insgesamt 14 Zyklen zugrunde [1]. Demzufolge gibt er insgesamt für das 1. Behandlungsjahr eine Anzahl von 11,7 Zyklen an, bestehend aus 6 Zyklen für die Kombinationstherapie und 5,7 Zyklen für die Erhaltungstherapie. Für das 2. Behandlungsjahr gibt der pU eine Anzahl von 8,3 Zyklen an. Dies ist basierend auf der KEYNOTE 868 (Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1]) nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU für die Kombinationstherapie (Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel) decken sich mit den Angaben des Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1] sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für das 2. Behandlungsjahr. Demnach wird Pembrolizumab in den ersten 6 Zyklen (in der Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel) alle 3 Wochen in einer Dosierung von 200 mg pro Behandlungstag gegeben. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Carboplatin und Paclitaxel basieren ebenfalls auf den Angaben des Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1]. Demnach wurde Carboplatin mit einer Dosierung von Area under the Curve (AUC) 5 mg/ml*min pro Gabe und Paclitaxel mit einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Gabe verabreicht [1]. Für die Berechnung der Dosen von Carboplatin anhand der AUC zieht der pU die Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) heran. Der pU schätzt auf Basis eines Durchschnittsalters von 45,9 Jahren [28] und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen [29] eine GFR von 102,5 ml/min. Anhand dieser berechnet der pU für Carboplatin eine Dosis von 637,5 mg (bei AUC 5 mg/ml*min) pro Behandlungstag. Die Dosierung von Paclitaxel richtet sich nach der KOF. Dazu legt der pU die DuBois-Formel zugrunde sowie entsprechende Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen für erwachsene Frauen (69,2 kg, 166 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [30].

Im Anschluss an die ersten 6 Zyklen wird in der Erhaltungstherapie Pembrolizumab als Monotherapie in einer Dosierung von 400 mg pro Behandlungstag verabreicht [1].

Der pU veranschlagt in der Erhaltungstherapie vom Pembrolizumab sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch das 2. Behandlungsjahr Verwurf. Dies führt zu einer Überschätzung der Anzahl an Durchstechflaschen, da die Erhaltungstherapie zwischen dem 1. und 2. Behandlungsjahr fortgesetzt wird. Dadurch fällt der Verwurf nur 1-malig entweder am Ende des 1. Behandlungsjahres oder am Ende des 2. Behandlungsjahres an.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab, Carboplatin und Paclitaxel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2024 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Carboplatin lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 600 mg und 1-mal 50 mg) eine zweckmäßigere und wirtschaftlichere Stückelung darstellen, als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 450 mg, 1-mal 150 mg und 1-mal 50 mg).

Für Paclitaxel kombiniert der pU zur Erreichung der Zieldosis jeweils Präparate verschiedener Hersteller. Das Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers führt zu etwas höheren Arzneimittelkosten.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Patientinnen, deren MMR-Tumorstatus unbekannt ist, können Kosten für die MMR-Testung anfallen.

Im Rahmen der zu bewertenden Kombinationstherapie berücksichtigt der pU für Paclitaxel Kosten für die Prämedikation. Diese können abweichen, da beispielsweise für Dexamethason (20 mg) wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung stehen.

Für die zu bewertende Therapie setzt der pU sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für das 2. Behandlungsjahr Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 3. Quartal 2024) an [31]. Dabei ist zu beachten, dass bei Betrachtung der Gesamtdauer pro Tag für die Behandlung mit Kombinationstherapien auch abweichende Kosten anfallen können. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Infusionstherapie im Rahmen der Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (1. sowie 2. Behandlungsjahr) sind nachvollziehbar.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt auf Grundlage der Angaben des Abschnitts 5.1 (KEYNOTE 868) der Fachinformation [1] für das 1. Behandlungsjahr (Kombinationstherapie: Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel; Erhaltungstherapie: Pembrolizumab als Monotherapie) Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 100 610,32 € und für das 2. Behandlungsjahr (Erhaltungstherapie: Pembrolizumab als Monotherapie) Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 88 878,20 €. Diese bestehen in beiden Behandlungsjahren aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten von Pembrolizumab sind überschätzt, da der pU in Summe eine zu hohe Anzahl an Durchstechflaschen veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.2). Die Arzneimittelkosten von Carboplatin (1. Behandlungsjahr) sind in der Größenordnung plausibel, obwohl eine zweckmäßigere sowie wirtschaftlichere Stückelung vorhanden ist (siehe Abschnitt II 2.3). Die Arzneimittelkosten von Paclitaxel (1. Behandlungsjahr) sind in der Größenordnung plausibel, trotz den etwas höheren Arzneimittelkosten beim Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers (siehe Abschnitt II 2.3).

Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können im 1. Behandlungsjahr abweichen. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind im 2. Behandlungsjahr plausibel.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe können sowohl im 1. als auch im 2. Behandlungsjahr abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung	1. Jahr: 97 874,80 ^b 2. Jahr: 87 981,80 ^e	1. Jahr: 365,52 ^c 2. Jahr: 66,40 ^e	1. Jahr: 2370,00 ^d 2. Jahr: 830,00 ^e	1. Jahr: 100 610,32 2. Jahr: 88 878,20	Die Arzneimittelkosten von Pembrolizumab sind überschätzt, da der pU eine zu hohe Anzahl an Durchstechflaschen veranschlagt. Die Arzneimittelkosten von Carboplatin und Paclitaxel sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können im 1. Jahr abweichen und sind im 2. Jahr plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können in beiden Jahren abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR oder MSI-H, für die eine systemische Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1)	keine Angabe				Der pU liefert hierzu in Modul 3 A keine Angabe. Die Festlegung dieser zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgt durch den G-BA erst nach Einreichung des Dossiers.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Durvalumab + Olaparib	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2)	keine Angabe				Der pU liefert hierzu in Modul 3 A keine Angabe. Die Festlegung dieser zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgt durch den G-BA erst nach Einreichung des Dossiers.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Arzneimittelkosten im 1. Jahr setzten sich in der Kombinationstherapie zusammen aus: Pembrolizumab 31 052,40 €, Carboplatin 1950,96 € und Paclitaxel 5354,34 € zuzüglich Kosten für die Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab 59 517,10 € (Gesamt: 97 874,80 €).</p> <p>c. Die angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen umfassen die Kosten in Summe für die Kombinationstherapie und Erhaltungstherapie im 1. Jahr.</p> <p>d. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe umfassen die Kosten in Summe für die Kombinationstherapie und Erhaltungstherapie im 1. Jahr.</p> <p>e. Die angegeben Kosten beziehen sich ausschließlich auf Pembrolizumab als Monotherapie in der Erhaltungstherapie.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass ein Teil der Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht für eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen. Der pU erläutert, dass eine zuverlässige Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund mangelnder belastbarer Daten derzeit nicht möglich ist. Zudem ist laut pU derzeit keine Differenzierung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung möglich, da keine geeigneten Daten hierzu vorliegen.

II 3 Literatur

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

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2024.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. Endometriumkarzinom ICD-10 C54-C55, Stand: September [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Tabelle 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1726476341460#abreadcrumb>.
4. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2023. Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020 [online]. 2023 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://hessisches-krebsregister.de/datenauswertung/berichte-und-veroeffentlichungen/>.
5. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Online-Jahresbericht des Krebsregisters Niedersachsen. Stand: Juni [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/localization>.
6. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/2021. Stand: November [online]. 2020 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf.
7. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Online-Jahresbericht. Stand: Juli [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/localization>.
8. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin. Interaktiver klinischer Bericht. Stand: Mai [online]. 2023 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://kkrbb.de/behandlungsort-berlin/>.
9. Krebsregister Schleswig-Holstein. Interaktiver Bericht des Krebsregisters Schleswig-Holstein. Stand: Juli [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/diagnoses/tumordata/localization>.

10. Krebsregister Hamburg. Interaktiver Bericht, Stand: Juli [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/diagnoses/tumordata/localization>.
11. Epidemiologisches Krebsregister Baden-Württemberg. Interaktiver Bericht. Stand: Juni [online]. 2023 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/diagnoses/tumordata/localization>.
12. Bremer Krebsregister. Interaktiver Bericht. Stand: Mai [online]. 2023 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/diagnoses/tumordata/localization>.
13. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019 [online]. 2023 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: [https://www.bestellen.bayern.de/application/applstarter?APPL=eshop&DIR=eshop&ACTIONxSETVAL\(artdtl.htm,APGxNODENR:332601,AARTxNR:lg|_ges_00114,AARTxNODENR:368390,USERxBODYURL:artdtl.htm,KATALOG:StMGP,AKATxNAME:StMGP,ALLE:x\)=X](https://www.bestellen.bayern.de/application/applstarter?APPL=eshop&DIR=eshop&ACTIONxSETVAL(artdtl.htm,APGxNODENR:332601,AARTxNR:lg|_ges_00114,AARTxNODENR:368390,USERxBODYURL:artdtl.htm,KATALOG:StMGP,AKATxNAME:StMGP,ALLE:x)=X).
14. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Interaktiver Bericht des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. Stand: März [online]. 2023 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://kr-mv-interaktiv.med.uni-greifswald.de/interaktiverBericht/>.
15. van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L et al. Stage III and IV endometrial cancer: a 20-year review of patients. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(4): 1648-1655. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00639.x>.
16. Alagkiozidis I, Grossman A, Tang NZ et al. Survival impact of cytoreduction to microscopic disease for advanced stage cancer of the uterine corpus: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015; 14: 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.01.001>.
17. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn* 2013; 5(3): 179-186.
18. Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol* 2022; 165(2): 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.024>.
19. Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. Supplementary Table S4. Association of FIGO stage and adjuvant treatment with pattern of recurrence. *Gynecol Oncol* 2022; 165(2): 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.024>.

20. Jeppesen MM, Mogensen O, Hansen DG et al. Detection of recurrence in early stage endometrial cancer - the role of symptoms and routine follow-up. *Acta Oncol* 2017; 56(2): 262-269. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2016.1267396>.
21. Francis SR, Ager BJ, Do OA et al. Recurrent early stage endometrial cancer: Patterns of recurrence and results of salvage therapy. *Gynecol Oncol* 2019; 154(1): 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.676>.
22. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 032-034OL [online]. 2024 [Zugriff: 30.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Endometriumkarzinom, dMMR); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-87>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-86>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-143>.
26. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2023.
27. AxioNovo. Fachinformation axitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar. 2020.
28. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022) [online]. 2024 [Zugriff: 04.10.2024]. URL: https://www.bib.bund.de/Permalink.html?cms_permaid=1217910.
29. DocCheck Medical Services. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin?oldid=590068>.
30. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2021. Datenstand: 27. März [online]. 2023 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

31. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL:

[https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt - Stand 3. Quartal 2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf).

32. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024].

URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arszneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII –

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv)

[online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.