

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2022

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (Dünndarmkarzinom, MSI-H/dMMR)

veröffentlicht am 1. November 2022

Vorgangsnummer 2022-08-01-D-841

IQWiG Bericht Nr. 1441

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist das erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Dünndarmkarzinoms. Pembrolizumab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des nicht-resezierbarem oder metastasierten, biliären Karzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Keine	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Therapie entspricht dem aktuellen Vorgehen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 158, eine offene, einarmige Multikohortenstudie zur Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Pat. mit unterschiedlichen soliden Tumoren und Nachweis von MSI-H/dMMR. Die Kohorte beim Dünndarmkarzinom umfasst 27 Pat.
- Pembrolizumab führte zu einer Ansprechrate von 55,6%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 23,4 Monaten und einer Überlebensrate nach 54 Monaten von 62,7%. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse einer Kombinationschemotherapie mit FOLFIRI.
- Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab in KEYNOTE 158 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag in der Gesamtstudie bei 6,6%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab für die Gesamtheit der Entitäten aus der Studie KEYNOTE 158 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

In der kleinen Subgruppe von Pat. mit Dünndarmkarzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als unter der Zweitlinienchemotherapie-Kombination mit FOLFIRI.

2. Einleitung

Im Dünndarm können sich Malignome unterschiedlicher Histologien wie Neuroendokrine Tumore, Gastrointestinale Stromatumore (GIST), maligne Lymphome u. a. manifestieren. Wir beziehen uns hier auf die Adenokarzinome des Dünndarms. Adenokarzinome des Dünndarms machen weniger als 2% aller Tumore im Gastrointestinaltrakt aus. Etwas 50% der Adenokarzinome des Dünndarms sind im Duodenum, jeweils 20-30% in Jejunum und Ileum lokalisiert. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 65-70 Jahren [1].

Ein besonders hohes Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms des Dünndarms haben Pat. mit hereditärer Prädisposition, insbesondere beim Lynch-Syndrom oder FAP.

In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl.

3. Stand des Wissens

Aktuelle, evidenzbasierte Leitlinien zur systemischen Therapie des Adenokarzinoms des Dünndarms liegen für Deutschland nicht vor. Als Quellen können die französische Leitlinie [2] und die NCCN Guidelines [3] herangezogen werden.

Die Empfehlungen zur systemischen Therapie orientieren sich vor allem an den Erfahrungen des kolorektalen Karzinoms mit Einsatz von Fluoropyrimidinen, Platinderivaten und Irinotecan, entweder in Kombinationen oder als Monotherapie. Diese Arzneimittel bilden auch den Hintergrund für den Einsatz systemischer Therapie nach zytostatischer Vorbehandlung.

Eine Empfehlung ist die Kombination von 5-FU und Irinotecan im FOLFIRI-Protokoll. Eine retrospektive Analyse aus den Jahren 1996 – 2008 bei 28 Pat. zeigte eine Ansprechrate 20%, ein medianes PFÜ von 3,2 Monaten und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 10,5 Monaten [4].

Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch Patientinnen mit Dünndarmkarzinomen ein [5]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Defekten der homologen DNS-Rekombination. Die Inzidenz von Pat. mit MSI-H/dMMR wird etwa im Bereich der Inzidenz von Pat. mit kolorektalen Karzinomen geschätzt, d. h. 10-20% im metastasierten Stadium.

Daten zu Pembrolizumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Dünndarmkarzinom nach mindestens einer Vortherapie in der palliativen Situation

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵
Marabelle et al., 2020 [6] Maio et al., 2022 [7] Dossier	rezidiert / refraktär	-	Pembrolizumab	27	55,6 ⁶	23,4	n.e.

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt, unter Berücksichtigung von 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel sowie Nivolumab ± Ipilimumab, und Best Supportive Care.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 158, eine internationale, Phase II- Multikohortenstudie. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für das Dossier war der 15. Oktober 2021.

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von KEYNOTE 158 mit den Daten aus der retrospektiven AGEO-Studie zur Wirksamkeit von FOLFIRI [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktären, biliären Karzinomen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum letzten Datenschnitt nicht erreicht, die Überlebensrate nach 54 Monaten lag bei 62,7%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Endpunkt von KEYNOTE 158. Der Median lag bei 23,4 Monaten. Die Ansprechrate betrug 55,6%.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. Veränderungen sind nur im intraindividuellen Vergleich gegenüber dem Ausgangsbefund beurteilbar.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie KEYNOTE 158 mit 351 Pat. lag die Rate von Nebenwirkungen bei 64,7%, im CTCAE Grad 3/4 bei 12,0%. 3 Pat. verstarben an Myokarditis, Pneumonie bzw. Guillain-Barré-Syndrom. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Pruritus, Fatigue, Diarrhoe und Arthralgie, Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 6,6%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Das Fazit ist: Da für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8].

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Adenokarzinom des Dünndarmkarzinoms ist ein „Stiefkind“. Konzepte der Therapie orientieren sich am Adenokarzinom von Kolon und Rektum. Daten aussagekräftiger randomisierter Studien fehlen. Empfehlungen stützen sich auf retrospektive Untersuchungen.

MSI-H/dMMR wird nur bei einer Subgruppe von Pat. mit Adenokarzinom des Dünndarms nachgewiesen. Besonders zu beachten sind Pat. mit hereditärer Belastung, v. a. Pat. mit Lynch-Syndrom.

Im Kontext der Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs mit FOLFIRI aus der retrospektiven Studie AGEO vor. Hier ist der Vorteil von Pembrolizumab beeindruckend. Hier kann noch angemerkt werden, dass die Subgruppe von MSI-H/dMMR-Pat. beim kolorektalen Karzinom tendenziell schlechtere Ansprechraten auf Chemotherapie als die Gesamtgruppe hat (KEYNOTE-177). Damit wäre der Unterschied zugunsten von Pembrolizumab noch deutlicher.

Dennoch ist ein solcher Vergleich schwierig. Kritikpunkte sind die retrospektive Datenerhebung, der Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 1996 und 2008 und das Fehlen von Daten zu MSI-H/dMMR in ABC-06.

Nebenwirkungen

Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von Pembrolizumab. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter FOLFOX in AGEO bei 48% lag.

In der kleinen Subgruppe von Pat. mit Dünndarmkarzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als unter der Zweitlinienchemotherapie-Kombination mit FOLFIRI.

7. Literatur

1. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC17_G-ICD-10-C17-Duenn darmkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf
2. Locher C, Batumona B, Afchain P et al.: Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis 50:15-19, 2018. DOI: [10.1016/j.dld.2017.09.123](https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.09.123)
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf
4. Zaanan A, Gauthier M, Malka D et al.: Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. Cancer 117:1422-1428, 2011. DOI: [10.1002/cncr.25614](https://doi.org/10.1002/cncr.25614)
5. Le DT, Durham JN, Smith KN et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 357:409–413, 2017. DOI:[10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733)
6. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 38:1-10, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105)

7. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L et al.: Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. Ann Oncol 33:929-938, 2022. DOI: [0.1016/j.annonc.2022.05.519](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519)
8. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-294-1>

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Matthias P. A. Ebert (Universitätsklinikum Mannheim) und PD Dr. Christian Pox (Medizinische Klinik, St. Joseph-Stift Bremen) erarbeitet.