

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2022

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

**Pembrolizumab  
(Endometriumkarzinom, MSI-H/dMMR)**

veröffentlicht am 1. November 2022

Vorgangsnummer 2022-08-01-D-839

**IQWiG Bericht Nr. 1443**

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 ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Endometriumkarzinoms. Pembrolizumab wird als Monotherapie angewendet bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. 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 nicht dem Stand des Wissens. Zum Standard gehören jetzt
  - Pembrolizumab / Lenvatinib, unabhängig vom MSI-Status
  - Dostarlimab Monotherapie bei MSI-H/dMMR.
- 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 Endometriumkarzinom umfasst 94 Pat.
- Pembrolizumab führte zu einer Ansprechrate von 50%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 13,1 Monaten und einer Gesamtüberlebensrate nach 54 Monaten von 55,3%. Die Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse einer Monochemotherapie.
- 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)).

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Platin-haltiger Chemotherapie haben wir jetzt drei Therapiemöglichkeiten:

- Dostarlimab Monotherapie bei MSI-H/dMMR
- Pembrolizumab Monotherapie bei MSI-H/dMMR
- Pembrolizumab / Lenvatinib unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status.

Die Entscheidung zwischen Mono- oder Kombinationstherapie wird sich vor allem am Nebenwirkungsprofil orientieren.

## 2. Einleitung

Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.

## 3. Stand des Wissens

Behandlungsstandards in der Erstlinie des rezidierten oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (Stadium III/IV) sind die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder die zytostatische Monotherapie [2-4].

Neuer Behandlungsstandard bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidatinnen für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind, ist die Therapie mit Pembrolizumab + Lenvatinib [5], unabhängig von dem Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H). In der Zulassungsstudie KEYNOTE 755 führte Pembrolizumab + Lenvatinib versus Chemotherapie (Doxorubicin oder Paclitaxel) zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren. Die hohe Rate belastender Nebenwirkungen macht ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement mit häufigen Patientenkontakten erforderlich.

Diese Erweiterung der therapeutischen Optionen basierte auf der Zulassung von Dostarlimab als erstem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) im Progress während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie [6].

Weitere Optionen sind die systemische Chemotherapie (Platinderivate, Taxane u. a.) und auch die palliative endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Gewebetypen (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Aromatasehemmer) [2-4].

Daten zu Pembrolizumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom nach mindestens einer Vortherapie in der palliativen Situation**

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
Marabelle et al., 2020 [7] Maio et al., 2022 [8] Dossier	rezidiert / refraktär dMMR/MSI-H	-	Pembrolizumab	94	50 <sup>6</sup>	13,1	n.e. <sup>8</sup>
Oaknin et al., [6]	rezidiert / refraktär dMMR/MSI-H	-	Dostarlimab	129	37,2	5,6	n. e.

Makker et al., 2022 [5]	rezidiert, nach platin- haltiger Che- motherapie	Doxorubicin oder Paclit- axel	Pembrolizumab + Lenvatinib	827	14,7 vs 31,9	3,8 vs 7,2 0,56 <sup>7</sup> p < 0,001	11,0 vs 18,3 0,62 p < 0,001
----------------------------	---	-------------------------------------	-------------------------------	-----	--------------	--	-----------------------------------

<sup>1</sup> N - Anzahl Patientinnen; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für neue Therapie; <sup>8</sup> n.e. – Median nicht erreicht;

#### 4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Das ist aktuell nicht mehr korrekt. Standard ist Pembrolizumab / Lenvatinib geworden. Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung des G-BA erhielt diese Kombination die Festlegung „Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen“.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 158, eine internationale, Phase II- Multikohortenstudie. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8]. 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 des Chemotherapie-Kontrollarms von KEYNOTE 775.

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit rezidiviertem/refraktärem Endometriumkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht, die Überlebensrate lag nach 54 Monaten bei 55,3%.

###### 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 13,1 Monaten. Die Ansprechrate betrug 50%.

###### 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. Hier deutet sich eine Verbesserung bei der Symptomskala Schmerzen an.

###### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie KEYNOTE 158 mit 351 Patientinnen und Patienten (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 [9].

ESMO-MCBS v1.1	Pembrolizumab:	3
----------------	----------------	---

#### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

In den letzten Jahren gab es deutliche Fortschritte in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms, vor allem durch die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das bedeutet, dass Pembrolizumab zum jetzigen Zeitpunkt in der Versorgung nicht mehr gegenüber Formen der zytostatischen oder der endokrinen, sondern der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren verglichen werden muss.

##### Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt einen indirekten Vergleich mit dem Chemotherapie-Kontrollarm aus der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab / Lenvatinib vor. Das ist aus historischer Sicht und aus Sicht des pU nachvollziehbar, entspricht aber nicht mehr der aktuellen Entscheidungssituation in der Versorgung.

Die Wirksamkeit der konventionellen Chemotherapie beim fortgeschrittenen und rezidierten Endometriumkarzinom ist insgesamt als sehr limitiert zu betrachten, zusätzlich beeinflussen die Nebenwirkungen, wie Alopezie und Polyneuropathie die Lebensqualität der Patientinnen signifikant.

##### 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 in KEYNOTE 775 im Chemotherapie-Kontrollarm bei 72,7% und unter Pembrolizumab / Lenvatinib bei 88,9% lag.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Platin-haltiger Chemotherapie sollten den Patientinnen grundsätzlich die immunologischen Therapiemöglichkeiten angeboten werden:

- Dostarlimab Monotherapie bei MSI-H/dMMR
- Pembrolizumab Monotherapie bei MSI-H/dMMR
- Pembrolizumab / Lenvatinib unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status.

Die Entscheidung zwischen Mono- oder Kombinationstherapie sollte sich vor allem am Nebenwirkungsprofil, aber auch an klinischen und tumorbiologischen Parametern orientieren.

## 7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Abruf 5.10.21).
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al.: ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 31:12-39, 2021. DOI: [10.1136/ijgc-2020-002230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230)
4. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol 38:3841-3850, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01076](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01076)
5. Makker V, Colombo N, Casado Herráez AC et al.: Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J med 386:437-448, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2108330](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108330)
6. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al.: Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial. JAMA Oncology 6: 1766-1772, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.4515](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4515)
7. 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)
8. 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)
9. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-294-1>

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehouli (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin) PD Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.*