

# Tragende Gründe

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie)**

Vom 16. September 2021

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>23</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>23</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Januar 2021 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 16. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Pembrolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 05. November 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. März 2021 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5.

Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation**

#### Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit des all-RAS Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, sowie in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität unter Auswahl von

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinoms, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab

oder

- Capecitabin ± Bevacizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms die Wirkstoffe Capecitabin, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Calciumfolinat, Mitomycin, Irinotecan, Bevacizumab, Panitumumab und Cetuximab zur Verfügung.

zu 2.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der vorliegenden Therapiesituation nicht in Betracht.

zu 3.

Für die Erstlinienbehandlung im Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß der vorliegenden Evidenz, liegen für Mitomycin keine aktuellen Empfehlungen für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms in der Erstlinie vor.

Gemäß der vorliegenden Evidenz soll für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms, bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustands (keine schwere Komorbidität) eine intensive Chemotherapie erhalten können, grundsätzlich ein Fluoropyrimidin-basiertes Therapieregime gewählt werden. Hierbei liegt für die Kombinationstherapien bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) sowie 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) entsprechende Evidenz vor. Für die Kombination aus einem Fluoropyrimidin-basierten Therapieregime mit Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) liegt hingegen keine hinreichende Evidenz vor.

Zusätzlich stehen mit den anti-EGFR-Antikörpern Cetuximab und Panitumumab (sofern ein RAS-Wildtyp vorliegt) und dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab weitere, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoptionen in der Erstlinientherapie

zur Verfügung, die jeweils mit den Fluoropyrimidin-basierten Kombinationschemotherapien kombiniert werden können.

Bevacizumab kann laut vorliegender Evidenz in Kombination mit den genannten Chemotherapien für Patientinnen und Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind und eine RAS-Mutation aufweisen, in der Erstlinie angezeigt sein. Ob Bevacizumab in dieser Therapiesituation Vorteile zeigt ist nicht hinreichend geklärt. Die aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften weisen die Behandlung mit Bevacizumab als Behandlungsoption aus. Hierbei sei zu berücksichtigen, dass die Behandlung mit Bevacizumab mit einem bedeutsamen Nachteil bezüglich unerwünschter Ereignisse verbunden sein kann. Daher soll Bevacizumab nur in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität in Übereinstimmung mit Komorbidität, Unverträglichkeiten und Patientenpräferenz berücksichtigt werden.

In Bezug auf Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp wird laut der Evidenz eine anti-EGFR Therapie für die Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI bei Vorliegen eines Primärtumors im linkseitigen Kolon empfohlen.

Somit Gemäß der vorliegenden Evidenz existieren demnach patientenindividuelle Kriterien (all-RAS Mutationsstatus, Lokalisation des Primärtumors, Risiko für durch Bevacizumab induzierte Toxizität), welche die Auswahl des Therapieregimes, für Patientinnen und Patienten, die für eine individuelle Therapie geeignet sind, bestimmen sollen.

Aus den genannten Gründen wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der Fluoropyrimidin-basierten Kombinations-Chemotherapien FOLFOX oder FOLFIRI, gegebenenfalls in Kombination mit einer anti-EGFR Substanz (Cetuximab oder Panitumumab) oder Bevacizumab und in Abhängigkeit der Kriterien RAS-Mutationsstatus, Primärlokalisierung des Tumors und Toxizitätsprofil von Bevacizumab, als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subgruppe festgelegt.

Für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, wird für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, eine Therapie mit 5-Fluorouracil + Folinsäure oder Capecitabin jeweils mit oder ohne Zugabe von Bevacizumab empfohlen. In der aktuellen S3 Leitlinie wird außerdem die Gabe einer dosisreduzierten Kombinationschemotherapien mit Oxaliplatin oder Irinotecan als Therapieoption für diese Patientengruppe benannt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde für die Patientenpopulation b) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab

oder

- Capecitabin ± Bevacizumab

oder

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab

oder

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab

Mit der Streichung der dosisreduzierten Kombinationschemotherapien mit Oxaliplatin oder Irinotecan wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten schriftlichen Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie den Aussagen der Vertreter der Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine direkten Folgen für die Bewertung des Zusatznutzens für die betroffene Patientenpopulation b), da auch nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Studie KEYNOTE 177 zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von einer Chemotherapie (Folinsäure + 5 Fluorouracil (5-FU) + Oxaliplatin [FOLFOX], angewendet als modifiziertes Schema mFOLFOX6, oder Folinsäure + 5-FU + Irinotecan [FOLFIRI]) ± Bevacizumab oder Cetuximab vor.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorangegangene systemische Therapie im metastasierenden Stadium erhalten haben.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Daher ist davon auszugehen, dass die in die Studie KEYNOTE 177 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich für eine intensive Therapie geeignet waren.

In die Studie KEYNOTE 177 wurden insgesamt 307 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Dabei wurde vor Randomisierung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt festgelegt, welche der genannten Therapien die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Zuteilung zum Kontrollarm erhalten sollte.

Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Nutzenbewertung wurde die im Dossier aufbereitete, a priori geplante, Interimsanalyse nach ca. 209 PFS-Ereignissen vom 19.02.2020 der Studie KEYNOTE 177 herangezogen. Der finale Datenschnitt vom 19.02.2021, dessen Ergebnisse im Rahmen der Stellungnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht wurden, wurde nicht nachbewertet.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Pembrolizumab festgestellt.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wurde in der Studie KEYNOTE 177 definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Die Beurteilung der Krankheits- bzw. Tumorprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien in der Version 1.1. Die primäre Analyse basiert auf der Tumorbewertung durch ein verblindetes, unabhängiges Bewertungskomitee (BICR). Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zum Kontrollarm.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29)*

Die Krankheitssymptomatik der Studienteilnehmer wurde mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des für das kolorektale Karzinom spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-CR29 erhoben.

Für beide Fragebogen unterschieden sich die Erhebungszeitpunkte innerhalb der Behandlungszyklen zwischen den Studienarmen. Im Interventionsarm fanden alle Erhebungen jeweils zu Beginn eines neuen Zyklus statt, während im Kontrollarm die Erhebungen zu den Wochen 9, 27 und 45 in der Mitte des Zyklus lagen. Dies führt dazu, dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird.

Im Gegensatz zum Interventionsarm werden im Kontrollarm demnach auch Erhebungen zu einem Zeitpunkt mit potenziell höherer Belastung durch die Behandlung (Erhebung in der



Mitte des Zyklus) berücksichtigt. Daraus ergibt sich eine potenzielle Verzerrung zugunsten der Intervention.

Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme trotz der in der Dossierbewertung des IQWiG dargelegten Kritik nicht vor.

Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik liefern daher keine belastbaren Ergebnisse, weshalb diese als nicht verwertbar angesehen werden.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EQ-5D VAS zu. Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.

#### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit den Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie dem für das kolorektale Karzinom spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-CR29. Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE Gesamt)*

In der Studie KEYNOTE 177 haben 97,4 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 99,3 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

##### *Schwerwiegende UEs*

Für den Endpunkt schwerwiegende UEs (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab.

##### *Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab.

### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Immunvermittelte SUEs*

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI  $\pm$  Bevacizumab oder Cetuximab.

### *Spezifische UE*

Für die spezifischen UEs Schleimhautentzündung (UEs), Appetit vermindert (UEs), periphere Neuropathie (UEs), periphere sensorische Neuropathie (UEs), Epistaxis (UEs), Alopezie (UEs), palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Erschöpfung (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Hypokaliämie (schwere UEs) sowie für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI  $\pm$  Bevacizumab oder Cetuximab.

Für den Endpunkt Arthralgie (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI  $\pm$  Bevacizumab oder Cetuximab.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen überwiegend positive Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit FOLOFX/FOLFIRI  $\pm$  Bevacizumab oder Cetuximab. Vor allem die Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie den schweren unerwünschten Ereignissen stellen dabei eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen dar. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den immunvermittelten SUE sowie überwiegend Vorteile in den spezifischen UEs.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 177 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie wird eine Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie mit einer Behandlung mit FOLOFX oder FOLFIRI  $\pm$  Bevacizumab oder Cetuximab verglichen.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Pembrolizumab festgestellt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 sowie EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Eine Bewertung, wie sich die Therapie mit Pembrolizumab gegenüber der Vergleichstherapie auf die krankheitsspezifische Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit auf der Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten nicht möglich. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen überwiegend positive Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab. Vor allem die Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie den schweren unerwünschten Ereignissen stellen dabei eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen dar. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den immunvermittelten SUE sowie überwiegend Vorteile in den spezifischen UEs.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse liegt allein bei den Nebenwirkungen ein relevanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Pembrolizumab vor. Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied und für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Somit konnte in den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vorteil für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber dem Vergleichsarm belegt werden.

In der Zusammenschau der Ergebnisse und unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes stellt der G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen geringen Zusatznutzen fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE 177 auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben wird als hoch eingestuft, da eine hohe Rate an progressionsbedingtem Wechsel des Kontrollarms auf eine Folgetherapie mit Pembrolizumab oder eine andere Anti-PD-1/PD-L1-Therapie stattgefunden hat. Auch kann die Richtung der Verzerrung durch den Therapiewechsel nicht bestimmt werden.

Den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wird in der vorliegenden Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Da keine verwertbaren Daten zu diesen Endpunkten vorgelegt wurden, können jedoch keine Aussagen dazu, wie sich Pembrolizumab auf die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, vorgenommen werden.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche in der Summe zur Einschränkung der Aussagesicherheit führen. Im Ergebnis wird die

Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinoms, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie

Für Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie

und

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit des all-RAS Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, sowie in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität unter Auswahl von

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse Studie KEYNOTE 177 herangezogen. In der Studie wird Pembrolizumab mit FOLOFX oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab verglichen.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, da unterschiedliche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen die Belastungen durch die Therapien in den patientenberichteten Endpunkten ungleich abbilden.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen überwiegend positive Effekte für Pembrolizumab. Vor allem die Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie den schweren unerwünschten Ereignissen stellen dabei eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen dar.

Unsicherheiten bestehen durch eine hohe Rate an progressionsbedingtem Therapiewechseln auf eine nicht zulassungskonforme Folgetherapie sowie keinen verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse liegt allein bei den Nebenwirkungen ein relevanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Pembrolizumab vor. In den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kann hingegen kein Vorteil für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber dem Vergleichsarm belegt werden. Im Ergebnis stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab

oder

- Capecitabin ± Bevacizumab

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Anzahl von ca. 310–560 Patientinnen und Patienten für beide Patientengruppen zusammen stellt insgesamt eine potentielle Unterschätzung dar, weil die Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die in vorigen Jahren erkrankt sind und deren Erkrankung im aktuellen Jahr in das metastasierende Stadium fortschreitet.

Daher wurden eigene Berechnungen durch das IQWiG ausgeführt. Dafür wird für die Gesamtinzidenz im Stadium IV – also unter Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung aus einem früheren Stadium in das Stadium IV fortgeschritten ist sowie Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierten Erkrankungen – eine Anzahl von 13 927 bis 21 800 Patientinnen und Patienten angenommen, analog zu den Berechnungen im Nutzenbewertungsbeschluss zu Encorafenib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2020). Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR, sowie den GKV-Anteil, werden die vom pU veranschlagten Werte herangezogen. Für den Anteilswerte für die Subpopulation a) und b) werden die oberen Grenzen der vom pU berechneten Spanne veranschlagt, da in deren Herleitung alle der 10 häufigsten intensiven bzw. nicht intensiven Chemotherapien berücksichtigt wurden.

Es ist zu beachten, dass – insbesondere wegen der eingeschränkten Aktualität der Daten, die der Gesamtinzidenz im Stadium IV zugrunde liegen sowie wegen den Unsicherheiten bei der Bestimmung der MSI-H und dMMR Anteile in Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektkarzinom in der Erstlinie – auch diese Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet sind.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie einen Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter KEYTRUDA potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,7
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie				
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
FOLFOX 4				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	12	2	24
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	12	2	24
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
FOLFOX 6				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab <sup>3</sup>				
FOLFIRI				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.				
5-Fluorouracil ± Bevacizumab				
5-Fluorouracil (de Gramont)				

<sup>3</sup> Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle wird exemplarisch die Dosierung der FIRE-3-Studie herangezogen: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433927> [zuletzt abgerufen am 25.08.2021]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
ggf.zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Capecitabin ± Bevacizumab				
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie					
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>	380 mg	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	24	72 x 1 000 mg
	600 mg/m <sup>2</sup>	1.140 mg	2 x 1.000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg -	1 x 400 mg -	26,1	26,1 x 400 mg -
	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg		52,2 x 400 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +
			3 x 100 mg		3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m <sup>2</sup>	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg +	26,1	26,1 x 400 mg +
			1 x 100 mg		26,1 x 100 mg
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 800 mg	12	12 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	12	72 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	2.400 mg/m <sup>2</sup>	4.560 mg	5 x 1.000 mg		
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) +/- Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
FOLFIRI					
Irinotecan	180 mg/m <sup>2</sup>	342 mg	1 x 300 mg + 2 x 40 mg	26,1	26,1 x 300 mg + 52,2 x 40 mg
Folinsäure	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>  2.400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg  4.560 mg	1 x 1.000 mg  5 x 1.000 mg	26,1	156,6 x 1 000 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +
			3 x 100 mg		3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m <sup>2</sup>	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg +	26,1	26,1 x 400 mg +
			1 x 100 mg		26,1 x 100 mg
b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinoms, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.					
5-Fluorouracil ± Bevacizumab					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>	380 mg	1 x 500 mg	52,2	52,2 x 500 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	52,2	156,6 x 1 000 mg
	600 mg/m <sup>2</sup>	1.140 mg	2 x 1.000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Capecitabin ± Bevacizumab					
Capecitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2.375 mg	4600 mg	8 x 500 mg + 2 x 300 mg	243,6	1 948,8 x 500 mg + 487,2 x 300 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg + 34,8 x 100 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,06 €	1,77 €	170,17 €	2 865,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,75 €	1,77 €	21,35 €	373,63 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,06 €	1,77 €	85,42 €	1 465,87 €
Capecitabin 300 mg <sup>4</sup>	30 FTA	36,09 €	1,77 €	1,98 €	32,34 €
Capecitabin 500 mg <sup>4</sup>	120 FTA	151,57 €	1,77 €	11,11 €	138,69 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1 499,40 €	1,77 €	82,40 €	1 415,23 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	308,72 €	1,77 €	16,48 €	290,47 €
5-Fluorouracil 1000 mg <sup>4</sup>	5 ILO	37,18 €	1,77 €	2,07 €	33,34 €
5-Fluorouracil 1000 mg <sup>4</sup>	1 ILO	16,40 €	1,77 €	0,42 €	14,21 €
Folinsäure 500 mg <sup>4</sup>	10 IIL	1 933,89 €	1,77 €	153,10 €	1 779,02 €
Folinsäure 500 mg <sup>4</sup>	5 ILO	972,91 €	1,77 €	76,08 €	895,06 €
Folinsäure 500 mg <sup>4</sup>	1 ILO	200,69 €	1,77 €	15,00 €	183,92 €
Folinsäure 800 mg <sup>4</sup>	5 ILO	1 498,78 €	1,77 €	117,60 €	1 379,41 €
Folinsäure 800 mg <sup>4</sup>	1 ILO	304,38 €	1,77 €	23,20 €	279,41 €
Irinotecan 40 mg	1 IFK	85,32 €	1,77 €	9,41 €	74,14 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	573,66 €	1,77 €	71,20 €	500,69 €
Irinotecan 500 mg	1 IFK	939,85 €	1,77 €	44,08 €	894,00 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	399,05 €	1,77 €	18,41 €	378,87 €
Panitumumab 400 mg	1 IFK	2 578,74 €	1,77 €	144,00 €	2 432,97 €
Panitumumab 100 mg	1 IFK	661,22 €	1,77 €	36,00 €	623,45 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

4 Festbetrag

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertige Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. August 2021 statt.

Mit Schreiben vom 11. August 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. August 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen



AG § 35a	18. August 2021 1. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken