

Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie)

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT 28.10.2021 B2

gültig bis: unbefristet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Januar 2021):

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. September 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber FOLFOX oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab

oder

- Capecitabin ± Bevacizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- 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.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-36) und dem Addendum (A21-105) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und schwerwiegende UE (SUE)
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie KEYNOTE 177: Pembrolizumab vs. FOLFOX oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab (Datenschnitt 19. Februar 2020)

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					
	153	n. e. 56 (36,6)	154	34,8 [26,3; n. b.] 69 (44,8)	0,77 [0,54; 1,09] 0,140

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) ⁱ					
	153	16,5 [5,4; 32,4] 82 (53,6)	154	8,2 [6,1; 10,2] 113 (73,4)	0,60 [0,45; 0,80] < 0,001 AD = 8,3 Monate
Symptomatik					

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Symptomatik (EORTC QLQ-CR29)	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
EORTC QLQ-CR29	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt^e					
	153	0,3 [0,1; 0,5] ^f 149 (97,4)	143	0,1 [0,1; 0,1] ^f 142 (99,3)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e					
	153	24,6 [14,0; n. b.] ^f 62 (40,5)	143	8,0 [3,7; 20,6] ^f 75 (52,4)	0,61 [0,43; 0,85]; 0,004 AD = 16,6 Monate
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^{e, g}					
	153	10,8 [6,3; 14,1] ^f 86 (56,2)	143	2,1 [1,5; 2,6] ^f 111 (77,6)	0,41 [0,31; 0,55]; < 0,001 AD = 8,7 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	153	n. e. 21 (13,7)	143	n. e. [27,5; n. b.] ^f 17 (11,9)	0,88 [0,46; 1,70]; 0,710
Immunvermittelte SUEs^{e, h}					
	153	n. e. 16 (10,5)	143	n. e. 1 (0,7)	12,04 [1,59; 91,28]; 0,016
Immunvermittelte schwere UEs^{e, g, h}					

	153	n. e. 14 (9,2)	143	n. e. 3 (2,1)	3,10 [0,88; 10,95]; 0,079
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Schleimhaut-entzündung (PT, UEs)	153	n. e. 7 (4,6)	143	n. e. 27 (18,9)	0,19 [0,08; 0,44]; < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	153	n. e. 36 (23,5)	143	14,9 [6,9; n. b.] ^f 58 (40,6)	0,49 [0,32; 0,74]; < 0,001
Arthralgie (PT, UEs)	153	n. e. 28 (18,3)	143	n. e. 7 (4,9)	3,12 [1,35; 7,19]; 0,008
periphere Neuropathie (PT, UEs)	153	n. e. 1 (0,7)	143	n. e. 27 (18,9)	0,03 [0,00; 0,22]; < 0,001
periphere sensorische Neuropathie (PT, UEs)	153	n. e. 3 (2,0)	143	n. e. 31 (21,7)	0,07 [0,02; 0,22]; < 0,001
Epistaxis (PT, UEs)	153	n. e. 2 (1,3)	143	n. e. 23 (16,1)	0,07 [0,02; 0,28]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	153	n. e. 11 (7,2)	143	n. e. 29 (20,3)	0,29 [0,14; 0,59]; < 0,001
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, UEs)	153	n. e. 1 (0,7)	143	n. e. [17,0; n. b.] ^f 25 (17,5)	0,03 [0,00; 0,19]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^g)	153	n. e. 12 (7,8)	143	n. e. 39 (27,3)	0,24 [0,12; 0,46]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^g)	153	n. e. 31 (20,3)	143	n. e. [9,5; n. b.] ^f 52 (36,4)	0,40 [0,25; 0,63]; < 0,001
Erschöpfung (PT, schwere UEs ^g)	153	n. e. 6 (3,9)	143	n. e. 13 (9,1)	0,32 [0,12; 0,86]; 0,024
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^g)	153	n. e. 14 (9,2)	143	n. e. 23 (16,1)	0,51 [0,26; 0,99]; 0,046
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell c. p-Wert: Wald-Test d. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung e. Gesamtrate ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ f. eigene Umrechnung von Wochen in Monate g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 h. prädefinierte PT-Liste des pU (Version 17.1)</p>					

i Angabe aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; BICR (Blinded Independent Central Review, Primäranalyse)

Verwendete Abkürzungen:

5-FU: 5-Fluorouracil; AD = Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC-QLQ-CR29: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal 29; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

- 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.

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- 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:

ca. 320–830 Patientinnen und Patienten

- 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.

ca. 50–125 Patientinnen und Patienten

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: 15. August 2021):

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin oder Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab	
FOLFOX 4	
Oxaliplatin	4 546,44 €
Folinsäure	4 315,92 €
5-Fluorouracil	495,18 €
Gesamt:	9 357,54 €
Bevacizumab	38 259,21 €
FOLFOX 4 + Bevacizumab	47 616,75 €
Cetuximab	74 604,89 €
FOLFOX 4 + Cetuximab	83 962,43 €
Panitumumab	79 772,56 €
FOLFOX 4 + Panitumumab	89 130,10 €
FOLFOX 6	
Oxaliplatin	4 546,44 €
Folinsäure	3 317,64 €
5-Fluorouracil	495,18 €
Gesamt:	8 359,26 €
FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab	
FOLFIRI	
Irinotecan	16 938,12 €
Folinsäure	7 200,52 €
5-Fluorouracil	1 044,21 €
Gesamt:	25 182,85 €
Bevacizumab	38 259,21 €
FOLFIRI + Bevacizumab	63 442,06 €
Cetuximab	74 604,89 €
FOLFIRI + Cetuximab	99 787,74 €
Panitumumab	79 772,56 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin oder Patient
FOLFIRI + Panitumumab	104 995,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € - 1 235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	24	936 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	24	1 944 €
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €

Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	12	468 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
FOLFIRI					
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Kombinationstherapien					
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €
Panitumumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

- 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin oder Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
5-Fluorouracil ± Bevacizumab	
Folinsäure	9 286,48 €
5-Fluorouracil	1 044,21 €
5-Fluorouracil + Folinsäure	10 330,69 €
Bevacizumab	38 259,21 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab	48 589,90 €
Capecitabin ± Bevacizumab	
Capecitabin	2 777,53 €
Bevacizumab	38 508,46 €
Capecitabin + Bevacizumab	41 285,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin oder Patient / Jahr	Kosten/ Patientin oder Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € - 1 235,40 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösungen	39 €	2	52,2	2 035,80 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €