

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1 B

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 177	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EORTC QLQ-CR29	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FOLFIRI	Folinsäure + 5-FU + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
irARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat Sarcoma
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
Anschrift:	Lindenplatz 1 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“-[PD-1]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01XC18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42392
Pharmazentralnummer (PZN)	10749897
ICD-10-GM-Code	C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C18.9, C19, C20
Alpha-ID	I110199, I84937, I84936, I104487, I102585, I29956, I110656, I17001, I17002, I17000, I16269, I16268, I29958, I29957, I16266, I16267, I129218, I109992, I29959, I102586, I24656, I24657, I29964, I29960, I106727, I29961, I29965, I111150, I29962, I29963, I24471, I24470, I29966, I29967, I29969, I29970, I29968, I21249, I110131, I25669, I25671, I25667, I25668, I25673, I110808, I25670, I25672, I29971, I102587, I24604, I24605, I102589, I102590, I29972, I102588, I84694, I110780, I110811, I29973, I20780, I115345, I99444, I97365, I24488, I29954, I29955, I17016, I17015, I29974, I97643, I97364, I110611, I17017, I17018, I81922, I23231, I104501, I104488, I23227, I111671, I111290, I85651, I110812, I23232, I110781, I110601, I23233, I110772, I23230, I23228, I23229, I109993, I11910, I18120, I18119, I18117, I18116, I18121, I18118
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PD-1: Programmed Cell Death 1; PZN: Pharmazentralnummer.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	21.01.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	12.12.2018
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. ^a	27.01.2017
Klassisches Hodgkin-Lymphom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. ^b	09.03.2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^c	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>b: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“, genehmigt am 02.05.2017, wurde der Text aktualisiert.</p> <p>c: Im Rahmen einer Typ II Variation wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“ geändert.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR	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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 Patienten mit RAS-Wildtyp), ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp), ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab, ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		
5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin;; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 24. Juni 2020 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2020-B-095) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet „KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Tumoren eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen“, statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 31. Juli 2020 festgehalten.

Im Laufe der Vorbereitungen zur Einreichung der Indikationserweiterung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer Präzisierung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu „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“. Dieses Anwendungsgebiet umfasst seit Beginn des Verfahrens alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. Aus Sicht der MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) konkretisieren diese Änderungen die vom G-BA bestimmte Population für die vergebene zVT: Der Zusatz „Erstlinienbehandlung“ stellt auch klar, dass die Patienten keine Vorbehandlungen für das metastasierte Stadium erhalten haben dürfen, was der Niederschrift des G-BA entspricht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung beruht die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie beim metastasierenden Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie auf der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie KEYNOTE 177. Dieses Vorgehen ist als methodisch sachgerecht anzusehen, denn:

- Die Zulassung wurde für alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 erteilt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- In dieser Multikomparatorstudie wurde Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber der vom G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 bestimmten zVT FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie geprüft.

Die zVT gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-095 stellt den etablierten, langjährigen Standard für alle Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR dar. Das Multikomparatorendesign der Studie KEYNOTE 177 entspricht dem Versorgungsalltag in besonderer Weise:

- Patienten in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung werden mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, da aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen.
- Die Leitlinien empfehlen, dass allen Patienten eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten werden soll.
- Studien im adjuvanten Bereich (Stadium II) haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) nicht wirksam ist.

Im Anschluss an die Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) am 10. Dezember 2020 erfolgte seitens des G-BA eine erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit einhergehend informierte der G-BA MSD mit Schreiben 2021-B-392-z vom 10. Februar 2021 über die nun formale Abgrenzung von Patienten, die nicht für eine intensive Therapie infrage kommen, durch Nennung von 5-FU + Folinsäure ± Bevacizumab oder Capecitabin ± Bevacizumab oder Kombinationstherapie aus 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab oder eine Kombinationstherapie aus 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab als zusätzliche zVT.

Diese formale Abgrenzung einerseits für Patienten, die für eine intensive Therapie infrage kommen, von andererseits jenen, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen ist – zumindest für Patienten mit MSI-H bzw. dMMR – vor dem Hintergrund der oben genannten, leitlinienbasierten Argumente nicht sinnvoll.

Vielmehr stellt die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie eine relevante, neue Therapiechance für alle Patienten im Anwendungsgebiet dar. Bisher konnte für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Substanz eine Überlegenheit gegenüber diesem Standard FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab zeigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Des Weiteren erläutert der G-BA in der finalen Niederschrift zur Beratung 2020-B-095, dass für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Randomisierung erfolgen. Mit der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 wird dieses Kriterium des G-BA vollumfänglich erfüllt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für das Anwendungsgebiet mit der Kodierung B werden nachfolgend die Ergebnisse des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie dargestellt. Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 177 zur Verfügung.

In der vorliegenden Nutzenbewertung beruht die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie beim metastasierenden Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie auf der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie KEYNOTE 177. Dieses Vorgehen ist als methodisch sachgerecht anzusehen, denn:

- Die Zulassung wurde für alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 erteilt.
- In dieser Multikomparatorstudie wurde Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber der vom G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 bestimmten zVT FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie geprüft.

Die zVT gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-095 stellt den etablierten, langjährigen Standard für alle Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR dar. Das Multikomparatordesign der Studie KEYNOTE 177 entspricht dem Versorgungsalltag in besonderer Weise:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung werden mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, da aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen.
- Die Leitlinien empfehlen, dass allen Patienten eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten werden soll.
- Studien im adjuvanten Bereich (Stadium II) haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit 5-FU bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität nicht wirksam ist.

Die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie stellt eine relevante, neue Therapiechance für alle Patienten im Anwendungsgebiet dar. Bisher konnte für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Substanz eine Überlegenheit gegenüber diesem Standard FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab zeigen.

Zusammenfassend erscheint eine formale Abgrenzung einerseits für Patienten, die für eine intensive Therapie infrage kommen, von andererseits jenen, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen – zumindest für Patienten mit MSI-H bzw. dMMR – vor dem Hintergrund der oben genannten Argumente nicht sinnvoll.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studie KEYNOTE 177 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie.

Die Studie KEYNOTE 177 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der zulassungsbegründende Datenschnitt vom 19. Februar 2020 wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 177

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Mortalität								
Gesamtüberleben	153 ⁱ	56 (36,6)	Nicht erreicht [-; -]	154 ⁱ	69 (44,8)	34,8 [26,3; -]	0,77 [0,54; 1,09]	0,140
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod								
Onkologische Folgetherapie oder Tod	153 ⁱ	77 (50,3)	31,6 [13,7; -]	154 ⁱ	132 (85,7)	9,0 [7,0; 10,8]	0,41 [0,31; 0,55]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	141 ^j	85 (60,3)	2,1 [1,4; 3,0]	131 ^j	97 (74,0)	1,4 [0,7; 1,6]	0,62 [0,46; 0,83]	0,001
Übelkeit und Erbrechen	141 ^j	50 (35,5)	Nicht erreicht [10,2; -]	131 ^j	82 (62,6)	2,1 [1,4; 3,8]	0,37 [0,26; 0,54]	< 0,001
Schmerzen	141 ^j	60 (42,6)	10,3 [4,2; -]	131 ^j	66 (50,4)	3,3 [2,1; 8,1]	0,68 [0,48; 0,97]	0,032
Atemnot	141 ^j	53 (37,6)	11,0 [8,3; -]	131 ^j	59 (45,0)	6,2 [3,7; -]	0,65 [0,45; 0,94]	0,024
Schlaflosigkeit	141 ^j	56 (39,7)	10,4 [6,2; -]	131 ^j	47 (35,9)	10,3 [5,4; -]	1,01 [0,69; 1,50]	0,943
Appetitverlust	141 ^j	50 (35,5)	10,8 [8,5; -]	131 ^j	66 (50,4)	3,9 [2,0; 7,1]	0,49 [0,34; 0,71]	< 0,001
Verstopfung	141 ^j	31 (22,0)	11,1 [-; -]	131 ^j	49 (37,4)	10,2 [5,1; -]	0,46 [0,29; 0,73]	< 0,001
Diarrhoe	141 ^j	56 (39,7)	10,4 [8,3; -]	131 ^j	72 (55,0)	2,7 [1,6; 5,3]	0,52 [0,36; 0,74]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-CR29 Symptomskalen								
Häufiger Harndrang	139 ^j	63 (45,3)	8,3 [4,2; -]	132 ^j	65 (49,2)	3,9 [2,2; 10,6]	0,77 [0,55; 1,10]	0,150
Blut und Schleim im Stuhl	139 ^j	26 (18,7)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	36 (27,3)	Nicht erreicht [9,0; -]	0,56 [0,33; 0,93]	0,024
Häufiger Stuhlgang	139 ^j	62 (44,6)	8,5 [6,6; -]	132 ^j	76 (57,6)	3,2 [2,4; 5,6]	0,59 [0,42; 0,82]	0,002
Unkontrollierbarer Harndrang	139 ^j	24 (17,3)	Nicht erreicht [10,8; -]	132 ^j	22 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,48; 1,55]	0,619
Schmerzen beim Wasserlassen	139 ^j	19 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	20 (15,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,42; 1,50]	0,482
Bauchschmerzen	139 ^j	45 (32,4)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	55 (41,7)	6,5 [4,8; 10,6]	0,67 [0,45; 0,99]	0,045
Schmerzen im Analsekt	139 ^j	33 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	61 (46,2)	5,1 [3,0; 9,9]	0,41 [0,27; 0,63]	< 0,001
Blähungen	139 ^j	46 (33,1)	Nicht erreicht [10,4; -]	132 ^j	46 (34,8)	10,6 [5,3; -]	0,85 [0,56; 1,29]	0,447
Trockener Mund	139 ^j	66 (47,5)	8,2 [4,2; -]	132 ^j	78 (59,1)	2,5 [1,4; 3,7]	0,61 [0,44; 0,85]	0,003
Haarausfall	139 ^j	32 (23,0)	Nicht erreicht [10,6; -]	132 ^j	86 (65,2)	2,3 [1,9; 2,8]	0,22 [0,15; 0,34]	< 0,001
Geschmacksstörungen	139 ^j	40 (28,8)	Nicht erreicht [10,6; -]	132 ^j	88 (66,7)	1,9 [1,5; 2,5]	0,28 [0,19; 0,41]	< 0,001
Darmgasentweichungen	139 ^j	56 (40,3)	9,2 [6,1; -]	132 ^j	57 (43,2)	8,4 [3,3; -]	0,79 [0,55; 1,15]	0,219
Unkontrollierbarer Stuhldrang	139 ^j	28 (20,1)	10,8 [10,7; -]	132 ^j	31 (23,5)	Nicht erreicht [9,9; -]	0,75 [0,45; 1,25]	0,272

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio ^{e,f,g}	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Wunde Hautstellen	139 ^j	42 (30,2)	Nicht erreicht [10,3; -]	132 ^j	65 (49,2)	3,7 [2,8; 6,5]	0,41 [0,28; 0,61]	< 0,001
Peinlichkeitsempfinden	139 ^j	33 (23,7)	Nicht erreicht [10,8; -]	132 ^j	37 (28,0)	Nicht erreicht [8,7; -]	0,74 [0,46; 1,19]	0,217
Probleme bei der Stomapflege	24 ^j	7 (29,2)	Nicht erreicht [6,2; -]	21 ^j	4 (19,0)	Nicht erreicht [6,0; -]	1,38 [0,40; 4,73]	0,606
Sexuelle Beschwerden Mann	64 ^j	24 (37,5)	Nicht erreicht [6,2; -]	68 ^j	22 (32,4)	Nicht erreicht [8,5; -]	1,00 [0,56; 1,78]	0,995
Sexuelle Beschwerden Frau	67 ^j	9 (13,4)	Nicht erreicht [10,6; -]	59 ^j	8 (13,6)	Nicht erreicht [10,3; -]	0,71 [0,26; 1,92]	0,502
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	142 ^j	61 (43,0)	8,3 [3,1; -]	133 ^j	75 (56,4)	2,9 [2,1; 4,4]	0,63 [0,45; 0,88]	0,007
EQ-5D VAS (10 Punkte)	142 ^j	54 (38,0)	Nicht erreicht [6,6; -]	133 ^j	71 (53,4)	3,6 [2,6; 6,2]	0,59 [0,42; 0,85]	0,004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	141 ^j	64 (45,4)	8,5 [4,2; -]	131 ^j	79 (60,3)	2,9 [1,8; 4,2]	0,56 [0,40; 0,78]	< 0,001
Körperliche Funktion	141 ^j	51 (36,2)	Nicht erreicht [8,5; -]	131 ^j	75 (57,3)	3,3 [1,9; 4,8]	0,51 [0,35; 0,73]	< 0,001
Rollenfunktion	141 ^j	72 (51,1)	6,6 [2,8; 10,6]	131 ^j	87 (66,4)	1,9 [1,4; 2,8]	0,54 [0,39; 0,74]	< 0,001
Emotionale Funktion	141 ^j	39 (27,7)	10,8 [10,8; -]	131 ^j	38 (29,0)	10,6 [8,7; 11,3]	0,83 [0,53; 1,31]	0,423
Kognitive Funktion	141 ^j	60 (42,6)	8,3 [4,4; -]	131 ^j	59 (45,0)	6,0 [3,0; 10,6]	0,77 [0,54; 1,11]	0,164
Soziale Funktion	141 ^j	59 (41,8)	10,6 [6,6; -]	131 ^j	74 (56,5)	2,5 [1,5; 5,5]	0,53 [0,37; 0,74]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-CR29 Funktionsskalen								
Körperbild	139 ^j	72 (51,8)	6,2 [2,2; 8,3]	132 ^j	78 (59,1)	2,8 [1,6; 3,7]	0,69 [0,50; 0,95]	0,022
Sorge um die Gesundheit	139 ^j	42 (30,2)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	36 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,64; 1,56]	0,998
Sorge um das Gewicht	139 ^j	52 (37,4)	10,6 [8,5; 11,3]	132 ^j	50 (37,9)	8,5 [4,6; -]	0,77 [0,52; 1,14]	0,195
Sexuelles Interesse Mann	65 ^j	24 (36,9)	Nicht erreicht [6,2; -]	68 ^j	26 (38,2)	Nicht erreicht [3,0; -]	0,80 [0,46; 1,40]	0,443
Sexuelles Interesse Frau	72 ^j	6 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	63 ^j	13 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,14; 1,00]	0,049
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Unerwünschte Ereignisse	153 ^k	149 (97,4)	1,1 [0,4; 2,0]	143 ^k	142 (99,3)	0,3 [0,3; 0,4]	0,51 [0,40; 0,64]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	153 ^k	62 (40,5)	107,1 [60,7; -]	143 ^k	75 (52,4)	35,0 [16,1; 89,6]	0,61 [0,43; 0,85]	0,004
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	153 ^k	144 (94,1)	1,4 [0,7; 2,3]	143 ^k	140 (97,9)	0,3 [0,3; 0,6]	0,53 [0,41; 0,67]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	153 ^k	86 (56,2)	47,1 [27,3; 61,4]	143 ^k	111 (77,6)	9,0 [6,4; 11,3]	0,41 [0,31; 0,55]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio ^{e,f,g}	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	153 ^k	21 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	143 ^k	17 (11,9)	Nicht erreicht [119,7; -]	0,88 [0,46; 1,70]	0,710

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode.
d: Für die Wirksamkeitseindpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitseindpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.
e: Für die Wirksamkeitseindpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet).
f: Für die Wirksamkeitseindpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet).
g: Für die Sicherheitseindpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.
h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme).
i: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat
j: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set; Patienten mit Wert zu Baseline
k: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie***Mortalität****Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer, nicht signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,77 [0,54; 1,09]; $p = 0,140$) zugunsten von Pembrolizumab. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab um 23 %. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 68,0 % im Interventionsarm und 59,8 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität*Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in den Symptomskalen Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,46; 0,83]; $p = 0,001$), Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,26; 0,54]; $p < 0,001$), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,48; 0,97]; $p = 0,032$), Atemnot (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,94]; $p = 0,024$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,34; 0,71]; $p < 0,001$), Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,73]; $p < 0,001$) sowie Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74]; $p = 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29 (EORTC QLQ-CR29) in den Symptomskalen Blut und Schleim im Stuhl (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,33; 0,93];

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

p = 0,024), Häufiger Stuhlgang (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,42; 0,82]; p = 0,002), Bauchschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,45; 0,99]; p = 0,045), Schmerzen im Analbereich (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,27; 0,63]; p < 0,001), Trockener Mund (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85]; p = 0,003), Haarausfall (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,15; 0,34]; p < 0,001), Geschmacksstörungen (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,19; 0,41]; p < 0,001 sowie Wunde Hautstellen (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,28; 0,61]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p = 0,007) als auch um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,42; 0,85]; p = 0,004) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich, dass durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT ausgegangen werden kann. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod konnte verdreifacht werden im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab. Darüber lässt sich eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Hinauszögerung der Verschlechterung der Krankheits symptomatik und des Gesundheitszustandes feststellen. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Deren Kontrolle hat unmittelbare Bedeutung für die Patienten und deren Alltagsbewältigung.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben 2, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt und zeigen ebenfalls Ergebnisse zugunsten von Pembrolizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 bei dem Globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,40; 0,78]; p < 0,001) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,35; 0,73]; p < 0,001), Rollenfunktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(HR [95 %-KI]: 0,54 [0,39; 0,74]; $p < 0,001$) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

Für den EORTC QLQ-CR29 zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Funktionsskala Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,50; 0,95]; $p = 0,022$) und in der Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,14; 1,00]; $p = 0,049$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

Die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt eine bisher nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, da der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufrechterhalten der Rollenfunktion und der sozialen Kontakte einen Erfolg für den Patienten darstellen. Darüber hinaus ist das Aufhalten der Verschlechterung bzw. das Hinauszögern von bspw. körperlichen Funktionsstörungen für den Patienten direkt wahrnehmbar und trägt somit ebenfalls zum Wohlbefinden des Patienten bei.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.

Nebenwirkungen

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,40; 0,64]; $p < 0,001$), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,85]; $p = 0,004$), Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 1-2) (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,41; 0,67]; $p < 0,001$) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Gesamtschau ergibt sich ein klarer Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bezüglich der Nebenwirkungen.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 177 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein, und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Verzerrungspotenziale für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. Für den Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.

Fazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 177 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. Neben den numerischen Ergebnissen zugunsten von Pembrolizumab im Gesamtüberleben, können statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab hinsichtlich der Morbidität, der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen festgestellt werden.

Mit Pembrolizumab als Monotherapie ist eine im Vergleich zur zVT wirksame und im Anwendungsgebiet sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des G-BA.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. Die Behandlung der Patienten erfolgt mit palliativer Therapieintention. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom befinden sich größtenteils in einer palliativen Therapiesituation, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Obwohl die Ansprechrate unabhängig vom Biomarkerstatus der Patienten auf den aktuellen Therapiestandard, eine intensive Chemotherapie nach dem 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)- oder 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)-Schema, bei knapp 50 % liegt, überleben weniger als 10 % der Patienten länger als zwei Jahre. Patienten mit MSI-H bzw. dMMR machen nur 3-5 % aller Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom aus und haben eine vergleichsweise schlechte Prognose. Eine Progression der Grunderkrankung ist i. d. R. mit einer Verschlechterung oder Neuauftreten von Symptomen assoziiert. Die Verlängerung der Zeit bis zur Progression stellt somit ein zentrales Therapieziel dar, weil dadurch eine tumorwachstumsbedingte weitere Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden kann.

Des Weiteren charakterisieren sich die in den Leitlinien empfohlenen Chemotherapieprotokolle durch ein erhöhtes Toxizitätsprofil, das sich negativ auf den physischen Zustand und die Lebensqualität der Patienten auswirken kann. Typische schwere Nebenwirkungen einer Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema umfassen z. B. Neutropenie und Diarrhö, vor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

allem aber Oxaliplatin-induzierte neurosensorische Toxizitäten wie chronisch-periphere sensorische Neuropathie und kälteinduzierte Parästhesie. Eine Chemotherapie nach dem FOLFIRI-Schema charakterisiert sich oft durch schwere Neutropenie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö und ebenfalls Neurotoxizität, insbesondere Neuropathien.

Auch der Erhalt der bestehenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für die Patienten von hoher Relevanz. Während und auch nach der Chemotherapie erfahren die Patienten i. d. R. eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 177 zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach dem FOLFOX- oder FOLFIRI-Schema (mit oder ohne Cetuximab bzw. Bevacizumab) bei genau diesen patientenrelevanten Endpunkten. Das Progressionsfreie Überleben kann unter Pembrolizumab verdoppelt werden (16,5 vs. 8,2 Monate). Darüber hinaus wird die Zeit bis zum Auftreten patientenrelevanter Symptome und der Verschlechterung des Gesundheitszustands signifikant hinausgezögert. Auch wird die gesundheitsgezogene Lebensqualität signifikant länger erhalten und schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen können signifikant länger vermieden werden.

Weiterhin ermöglicht Pembrolizumab erstmalig eine Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie über einen prädiktiven Biomarker, MSI-H bzw. dMMR.

Mit Pembrolizumab steht allen erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie somit erstmals eine immunonkologische Monotherapie zur Verfügung, die im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr gut verträglich und im Vergleich zur zVT wirksam ist und zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei diesem Patientenkollektiv erheblich beiträgt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR	310-516 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Hiervon 37-68 Patienten, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Erheblich	310-516 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Hiervon 37-68 Patienten, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR	21-Tage-Zyklus: 101.363,89 € 42-Tage-Zyklus: 100.681,37 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR	FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	33.216,66 €
		FOLFOX + Cetuximab		112.108,80 €
		FOLFOX + Panitumumab		114.649,18 €
		FOLFOX + Bevacizumab		72.862,72 €- 111.804,44 €
		FOLFIRI		34.004,36 €
		FOLFIRI + Cetuximab		112.896,50 €
		FOLFIRI + Panitumumab		115.436,88 €
		FOLFIRI + Bevacizumab		73.650,42 €- 112.592,14 €
		Ergänzende Darstellung^b		Ergänzende Darstellung^b
		5-FU + Folinsäure		6.551,40 €
		5-FU + Folinsäure + Bevacizumab		46.197,46 €- 85.139,18 €
		Capecitabin		2.647,69 €
		Capecitabin + Bevacizumab		42.293,75 €- 81.235,47 €
		5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert)		28.722,35 €
		5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) + Bevacizumab		68.368,40 €- 107.310,12 €
		5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert)		29.859,52 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR	5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	69.505,58 €- 108.447,30 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Ergänzend werden die benannten Therapieschemata für Patienten dargestellt, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Zur Selektion von Patienten mit Kolorektalkarzinom für eine Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie wird eine Untersuchung des MSI-H/dMMR-Tumorstatus mittels eines validierten Tests empfohlen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-v1.1-Kriterien definierten, vom Prüfarzt bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgeführt. Patienten unter Pembrolizumab ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monate behandelt werden. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen. Patienten, die in einen Chemotherapiearm randomisiert wurden, konnten nach Fortschreiten der Krebserkrankung Pembrolizumab erhalten.

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Die Patienten müssen auf wesentliche Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (immune-related Adverse Reactions, irARs).