



IQWiG-Berichte – Nr. 1144

**Pembrolizumab
(Kolorektalkarzinom mit
MSI-H oder dMMR) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-36
Version: 1.0
Stand: 29.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-36

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Nadia Abu Rajab
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Matthias Maiworm
- Beate Wieseler
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Pembrolizumab, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT02563002

Keywords

Pembrolizumab, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02563002

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist	14
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	15
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	27
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.3.2.3 Ergebnisse	33
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	38
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	44
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist	46
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	46
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	46
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	47
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	49
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	49
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	49
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	49

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	49
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	53
3.2.1	Behandlungsdauer	55
3.2.2	Verbrauch	55
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile	57
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	58
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	58
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	60
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
5	Literatur	66
Anhang A	Kaplan-Meier-Kurven (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	70
A.1	Mortalität.....	70
A.2	Nebenwirkungen	71
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	82
Anhang C	Dokumentation der Suchstrategien	90
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	4
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist).....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist).....	21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist).....	22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	24
Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	25
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist).....	26
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	28
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist).....	31
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	33
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	39

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	41
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist).....	44
Tabelle 19: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	48
Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und in der Teilpopulation 2.....	50
Tabelle 21: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	59
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	60
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	61
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	83
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist).....	86
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	87
Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	70
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	71
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 , Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	71
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	72
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	72
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	73
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schleimhautentzündung (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	73
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	74
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	74
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	75
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere sensorische Neuropathie (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	75
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Epistaxis (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	76
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	76
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	77
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	78
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe der Frauen zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	78
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe der Männer zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	79

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	79
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erschöpfung (PT, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)	80
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020).....	80
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)	81

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluoruracil
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
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
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FOLFIRI	Folinsäure + 5-FU + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin
FU	Fluorouracil
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IHC	Immunhistochemie
IPCW	Inverse Probability Censoring Weights
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mFOLFOX6	Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema)
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer

Abkürzung	Bedeutung
RAS	Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RPFST	Rank Preserving Structural Failure Time
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolonkarzinom, deren Tumore eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen, in der Erstlinie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie	<p>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</p> <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
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; FOLFOX Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist

Abweichend vom G-BA differenziert der pU nicht zwischen den Populationen der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist. Der pU benennt die vom G-BA für Fragestellung 1 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet.

Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist ***Studienpool und Studiendesign***

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT KEYNOTE 177.

Bei der Studie KEYNOTE 177 handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie 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.

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, eine vorherige adjuvante Chemotherapie eines früheren Stadiums des Kolorektalkarzinoms musste 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) und eine adäquate Organfunktion aufweisen.

In die Studie KEYNOTE 177 wurden insgesamt 307 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 153) oder einer Chemotherapie, bestehend aus mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab (N = 154), zugeteilt. 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.

Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm sowie die Behandlung im Kontrollarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformationen. Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation war die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine

maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) begrenzt. Gemäß Fachinformation soll eine Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen. In der Studie KEYNOTE 177 beendeten im Interventionsarm 57 (37,3 %) Patientinnen und Patienten nach einer maximalen Behandlungsdauer von 35 Zyklen ihre Therapie mit Pembrolizumab, ohne jedoch die in der Fachinformation beschriebenen Abbruchgründe erreicht zu haben. Eine Weiterbehandlung entsprechend der Fachinformation war somit nicht gegeben. Da keine Angaben dazu vorliegen, wann diese 57 Patientinnen und Patienten ein Fortschreiten der Krebserkrankung zeigten, ist unklar wie lange die Weiterbehandlung gemäß Fachinformation gegebenenfalls hätte andauern sollen.

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).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Multikomparatorstudie KEYNOTE 177 wurde vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt festgelegt, welche Therapie die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Zuordnung zum Kontrollarm erhält. Dabei standen FOLFOX oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab als Auswahl zur Verfügung. Die Wahl der Therapie erfolgte anhand von vom pU nicht näher beschriebenen Eignungskriterien und nach lokalem Standard. Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1, das Voraussetzen des Vorliegens einer adäquaten Organfunktion zu Studienbeginn und die Durchführung entsprechender Labor- und Organuntersuchungen vor Beginn eines neuen Zyklus ist davon auszugehen, dass für die in die Studie KEYNOTE 177 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine intensive Therapie grundsätzlich geeignet war. Zudem wird auf Basis der Angaben in den Patientencharakteristika zum All-RAS Mutationsstatus und zur Lokalisation des Primärtumors davon ausgegangen, dass diese Kriterien bei der Wahl des möglichen Kombinationspartners Bevacizumab oder Cetuximab berücksichtigt wurden. Insgesamt wird von einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 177 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Aus diesem Grund entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte dieser Endpunktkategorien. Für die Ergebnisse der Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

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

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-CR29, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-CR29, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie \pm Bevacizumab oder Cetuximab. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Abbruch wegen UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Weitere spezifische 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), Hypokaliämie (schwere UEs)

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) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab. Für diesen Endpunkt zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Es ergibt sich sowohl für Frauen als auch für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Arthralgie (UEs)

Für den Endpunkt Arthralgie (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist***Ergebnisse***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen und für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, in der Erstlinie legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich vorwiegend positive Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Diese zeigen sich ausschließlich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen bei den schwerwiegenden / schweren sowie bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen.

Für die übergeordneten Endpunkte der SUEs und der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. erheblich. Unter den schweren UEs zeigen sich mehrere spezifische UEs zum Vorteil von Pembrolizumab mit geringem bis erheblichem Ausmaß. In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ergeben sich für verschiedene Endpunkte Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bei den immunvermittelten SUEs und bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für den Endpunkt Arthralgie vom Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Der Zusatznutzen gründet sich in der vorliegenden Situation somit ausschließlich auf Unterschiede in der Kategorie Nebenwirkungen. Eine Abwägung unter Berücksichtigung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund nicht verwertbarer Daten allerdings nicht möglich. Es ist somit nicht abschätzbar, ob und inwiefern sich die Vorteile bei den Nebenwirkungen auch in der Morbidität und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten widerspiegeln. Aufgrund

der Größe der beobachteten Effekte bei den Nebenwirkungen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese durch die fehlenden Daten in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gänzlich infrage gestellt werden können.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder dMMR aufweisen und für die eine intensive Therapie geeignet ist, in der Erstlinie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder dMMR aufweisen und für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, in der Erstlinie keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und für die eine intensive Therapie geeignet ist; Erstlinientherapie	<p>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</p> <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 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin ± Bevacizumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie KEYNOTE 177 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen, in der Erstlinie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie	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 <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
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin ± Bevacizumab oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist

Abweichend vom G-BA differenziert der pU nicht zwischen den Populationen der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist. Der pU benennt die vom G-BA für Fragestellung 1 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Er begründet dies damit, dass Pembrolizumab für das gesamte Anwendungsgebiet zugelassen sei, die Patientinnen und Patienten in der Erstlinie gemäß Leitlinien mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt werden sollten und eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder dMMR aufweisen, nicht wirksam sei.

Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. Die Differenzierung der Populationen von Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist, entspricht den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinien [3,4]. Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, sollen die für sie geeignete effektivste Therapie entsprechend ihres Allgemeinzustands erhalten. Des Weiteren beinhaltet die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie verschiedene Optionen, eine Monotherapie mit 5-FU musste somit nicht erfolgen.

Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 15.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.01.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.04.2021), Suchstrategien siehe Anhang C

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE 177	ja	ja	nein	nein ^e	ja [5,6]	ja [7,8]

a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI
b. Studie, für die der pU Sponsor war.
c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weiteren öffentlich verfügbaren Quellen
e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

5-FU: 5-Fluorouracil; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 177 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

In die Studie KEYNOTE 177 wurden überwiegend Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine intensive Therapie geeignet ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie daher für die Fragestellung 1 herangezogen.

Abweichend differenziert der pU nicht zwischen den Populationen der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist, und zieht die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 177 zur Bewertung des Zusatznutzens für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet heran.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
KEYNOTE 177	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie ^c , mit ECOG-PS 0 oder 1	Pembrolizumab (N = 153) Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (N = 154)	Screening: bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientinnen / Patienten, (Pembrolizumab: maximal 24 Monate ^d) Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	120 Studienzentren in 23 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Singapur, Südafrika, Südkorea, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 11/2015–laufend Datenschnitte: 1. Datenschnitt ^f : 19.10.2018 2. Datenschnitt: 19.02.2020	primär: Gesamtüber- leben, progressions- freies Überleben (BICR) sekundär: Morbidity, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mussten im metastasierendem Stadium unbehandelt sein. Eine vorherige adjuvante Chemotherapie, die mindestens 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde, war erlaubt</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 8 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab ein komplettes Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung nach weiteren 2 Zyklen unterbrechen. Die Behandlung konnte im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Erkrankung für weitere 17 Zyklen fortgesetzt werden. Patientinnen und Patienten, die nach 24 Monaten Behandlung ein Tumorsprechen hatten und keine andere Folgetherapie bekommen haben, konnten im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Erkrankung ebenfalls für weitere 17 Zyklen mit Pembrolizumab behandelt werden. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts befanden sich 7 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in der 2. Behandlungsphase.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Präspezifizierte Interimsanalyse, diese wurde lediglich durch ein externes Datenmonitoring-Komitee, mit der Empfehlung die Studie fortzuführen, überprüft. Der Sponsor blieb für diesen Datenschnitt verblindet und es liegen keine Daten vor.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BICR: Blinded Independent Central Review; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^b
KEYNOTE 177	Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen	<p>mFOLFOX6: Oxaliplatin 85 mg/m² KOF i. v. über 2 Stunden 1-mal alle 2 Wochen Folinsäure 400 mg/m² KOF i. v. über 2 Stunden 1-mal alle 2 Wochen^c 5-FU 400 mg/m² KOF i. v. Bolus 1-mal alle 2 Wochen, danach 5-FU 1200 mg/m² KOF/Tag an Tag 1 und 2 (2400 mg/m² KOF über 46–48 Stunden) i. v. alle 2 Wochen</p> <p>oder</p> <p>FOLFIRI: Irinotecan 180 mg/m² KOF i. v. über 30-90 Minuten 1-mal alle 2 Wochen Folinsäure 400 mg/m² KOF i. v. über 30-90 Minuten 1-mal alle 2 Wochen^c 5-FU 400 mg/m² KOF i. v. Bolus 1-mal alle 2 Wochen, danach 5-FU 1200 mg/m² KOF/Tag an Tag 1 und 2 (2400 mg/m² KOF über 46–48 Stunden) i. v. alle 2 Wochen</p> <p>±</p> <p>Bevacizumab 5 mg/kg KG über 30–90 Minuten 1-mal alle 2 Wochen</p> <p>oder</p> <p>Cetuximab 400 mg/m² KOF i. v. 1-malig über 2 Stunden, danach wöchentlich 250 mg/m² KOF i. v. über 1 Stunde</p>
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: Dosisunterbrechung / Therapieabbruch erlaubt beim Auftreten immunvermittelter oder infusionsbedingter UEs^d ▪ mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab: erlaubt beim Auftreten von UEs^e 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante Chemotherapie für die Behandlung eines früheren Stadiums des Kolorektalkarzinoms, insofern diese mindestens 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde 		
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie für das metastasierende Kolorektalkarzinom (Stadium VI) ▪ andere Prüfltherapien ≤ 4 Wochen vor Randomisierung ▪ systemische Therapie für Autoimmunerkrankungen innerhalb 2 Jahren vor Randomisierung ▪ Strahlentherapie ≤ 4 Wochen vor Randomisierung mit bestehenden Nebenwirkungen ▪ Immun-Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2- oder Anti-CTLA-4-Substanz) 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Therapie, die im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes für das Wohlergehen der Patientin / des Patienten notwendig ist (inklusive lokale Palliativtherapie in Absprache mit dem Sponsor) 		
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische systemische Chemo- oder Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden ▪ andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung ▪ Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines Ereignisses von klinischem Interesse mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^b
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI	b. nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers vor Randomisierung festgelegt	c. oder (L)Folinsäure 200 mg/m ² KOF i. v. über 2 Stunden 1-mal alle 2 Wochen in Kombination mit Oxaliplatin oder über 30–90 Minuten in Kombination mit Irinotecan
d. Vorgehen beim Auftreten von immunvermittelten UE nach prädefinierter Handlungsempfehlung des pU.	e. Vorgehen nach lokalem Standard.	
5-FU: Fluorouracil; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis		

Bei der Studie KEYNOTE 177 handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von einer Chemotherapie (Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin [FOLFOX], angewendet als modifiziertes Schema mFOLFOX6, oder Folinsäure + 5-FU + Irinotecan [FOLFIRI]) ± Bevacizumab oder Cetuximab.

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 metastasierendem Stadium erhalten haben, eine vorherige adjuvante Chemotherapie eines früheren Stadiums des Kolorektalkarzinoms musste 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Das Vorliegen von MSI-H oder dMMR wurde lokal mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Immunhistochemie (IHC) bestimmt.

In die Studie KEYNOTE 177 wurden insgesamt 307 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 153) oder einer Chemotherapie, bestehend aus mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab (N = 154), zugeteilt. Dabei wurde vor Randomisierung durch die Prüferin bzw. den Prüfer festgelegt, welche der genannten Therapien die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Zuteilung zum Kontrollarm erhalten sollte.

Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm sowie die Behandlung im Kontrollarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [9-15].

Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation war die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) begrenzt. Gemäß Fachinformation soll eine Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen [9]. In der Studie KEYNOTE 177 beendeten im Interventionsarm 57 (37,3 %) Patientinnen und Patienten nach einer maximalen Behandlungsdauer von 35 Zyklen ihre Therapie mit Pembrolizumab, ohne jedoch die in der Fachinformation beschriebenen Abbruchgründe erreicht zu haben. Eine Weiterbehandlung entsprechend der Fachinformation war somit nicht gegeben. Da keine Angaben dazu vorliegen, wann diese 57 Patientinnen und Patienten ein Fortschreiten der Krebserkrankung zeigten, ist unklar wie lange die Weiterbehandlung gemäß Fachinformation gegebenenfalls hätte andauern sollen.

Des Weiteren erfolgte die Behandlung der Studienpopulation bis zur Progression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, oder bis zur Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes bzw. der Patientin oder des Patienten. Bei einem bestätigten Fortschreiten der Erkrankung war ein Wechsel vom Kontroll- in den Interventionsarm nach einer Washout-Phase von 30 Tagen möglich.

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).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist, eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit des All-Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog(RAS) Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, sowie in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität unter Auswahl von FOLFOX oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder eine Anti-Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) festgelegt.

In der Multikomparatorstudie KEYNOTE 177 wurde vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt festgelegt, welche Therapie die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Zuordnung zum Kontrollarm erhält. Dabei standen FOLFOX oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab als Auswahl zur Verfügung. Die Wahl der Therapie erfolgte anhand von vom pU nicht näher beschriebenen Eignungskriterien und nach lokalem Standard. Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1, das Voraussetzen des Vorliegens einer adäquaten Organfunktion zu Studienbeginn und die Durchführung entsprechender Labor- und Organuntersuchungen vor Beginn eines neuen Zyklus ist davon auszugehen, dass für die in die Studie KEYNOTE 177 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine intensive Therapie grundsätzlich geeignet war.

Die auch über die Leitlinien objektivierbaren Kriterien für die Wahl des möglichen Kombinationspartners Bevacizumab oder Cetuximab (All-RAS Mutationsstatus, Lokalisation des Primärtumors) [3,4] sind in den Studienunterlagen zwar nicht explizit benannt. In den Patientencharakteristika liegen aber Angaben zum All-RAS Mutationsstatus und zur Lokalisation des Primärtumors vor. Es wird daher davon ausgegangen, dass diese bei der Wahl des Kombinationspartners Bevacizumab bzw. Cetuximab berücksichtigt wurden. Insgesamt wird von einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.

Datenschnitte

In der Studie KEYNOTE 177 wurden bisher 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt (19.10.2018): A priori geplante Interimsanalyse nach ca. 162 PFS-Ereignissen und nach mindestens 6 Monaten Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten nach Randomisierung. Dieser Datenschnitt wurde lediglich durch ein externes Datenmonitoring-Komitee überprüft, es liegen keine Daten vor.
- 2. Datenschnitt (19.02.2020): a priori geplante Interimsanalyse nach ca. 209 PFS-Ereignissen oder nach mindestens 24 Monaten Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten nach Randomisierung.

Der finale Datenschnitt steht noch aus und ist nach 190 Todesfällen oder 12 Monate nach der Interimsanalyse 2, je nach dem was zuerst eintritt, geplant.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum 2. Datenschnitt bewertet.

Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE 177	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	maximal bis Woche 45 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-CR29	maximal bis Woche 45 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs und schwere UEs ^b	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
SUEs	bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder 30 Tage bei Beginn einer Folgetherapie
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . 5-FU: 5-Fluorouracil; 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; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. bis zu 90 Tage für schwerwiegende UEs [SUEs]) erhoben wurden. Die Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind ebenfalls systematisch verkürzt, da diese maximal bis Woche 45 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach Behandlungsende erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N ^b = 153	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab N ^b = 154
KEYNOTE 177		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (15)	61 (15)
Geschlecht [w / m], %	54 / 46	47 / 53
Abstammung, n (%)		
asiatisch	24 (16)	26 (17)
schwarz oder afroamerikanisch	9 (6)	5 (3)
kaukasisch	113 (74)	116 (75)
fehlend	7 (5)	7 (5)
Region, n (%)		
Asien	22 (14)	26 (17)
Westeuropa / Nordamerika	109 (71)	113 (73)
Rest der Welt	22 (14)	15 (10)
ECOG-PS, n (%)		
0	75 (49)	84 (55)
1	78 (51)	70 (45)
Lokalisation des Primärtumors ^c , n (%)		
rechtsseitig	102 (67)	107 (69)
linksseitig	46 (30)	42 (27)
andere	4 (3)	5 (3)
fehlend	1 (1)	0 (0)
Metastasen, n (%)		
hepatisch oder pulmonal	86 (56)	73 (47)
andere Metastasen	67 (44)	81 (53)
Diagnostiziertes Stadium, n (%)		
rezidivierend	80 (52)	74 (48)
neu diagnostiziertes Stadium	73 (48)	80 (52)
vorherige systemische Therapie, n (%)		
ausschließlich adjuvant	33 (22)	37 (24)
ausschließlich neoadjuvant	2 (1)	3 (2)
neoadjuvant und adjuvant	3 (2)	5 (3)
keine	115 (75)	109 (71)
Mutationsstatus, n (%)		
BRAF/KRAS/NRAS alle Wildtyp	34 (22)	35 (23)
KRAS/NRAS mutiert und BRAF V600E nicht mutiert	33 (22)	38 (25)
BRAF V600E mutiert und KRAS/NRAS nicht mutiert	34 (22)	40 (26)
BRAF V600E und KRAS/NRAS mutiert	0 (0)	3 (2)
andere ^d	52 (34)	38 (25)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N ^b = 153	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab N ^b = 154
MSI-High Status ^c , n (%)		
positiv	153 (100)	153 (99)
negativ	0 (0)	1 (1)
Therapieabbruch, n (%)	94 (61)	137 (96 ^f)
Studienabbruch, n (%)	58 (38)	75 (49)
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c. wenn der Tumor links- und rechtsseitig war, wurde der Patient der Kategorie "andere" zugeordnet d. andere: BRAF V600E, KRAS und NRAS mutiert, wenn mindestens ein Mutationsstatus nicht bestimmt wurde oder fehlt oder die BRAF Mutation nicht vom Typ V600E war e. MSI Status lokal erhoben mittels PCR oder IHC f. Die prozentuale Angabe bezieht sich auf 143 Patientinnen und Patienten, die die Therapie im Kontrollarm begonnen haben. 5-FU: 5-Fluoruracil; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; IHC: Immunhistochemie; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; m: männlich; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen, Pembrolizumab bzw. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab, weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 bzw. 61 Jahre alt und der Anteil weiblicher und männlicher Patientinnen und Patienten war in beiden Armen vergleichbar. Einen ECOG-PS von 0 wiesen 49 % bzw. 55 % der Patientinnen und Patienten auf. Bei fast 70 % der Patientinnen und Patienten war der Primärtumor rechtsseitig, bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten linksseitig lokalisiert.

Während 22 % bzw. 23 % der Patientinnen und Patienten einen Wildtyp hinsichtlich des Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (BRAF)/ Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog (KRAS)/ Neuroblastoma Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog (NRAS)-Mutationsstatus des Tumors aufwiesen, lagen bei 22 % im Interventions- und 25 % im Kontrollarm Mutationen in KRAS/NRAS, aber keine BRAF V600E Mutation vor. Mutationen in sowohl KRAS/NRAS als auch eine BRAF V600E Mutation hatten 0 % bzw. 2 % der Patientinnen und Patienten.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab N = 154
KEYNOTE 177		
Behandlungsdauer ^b [Monate]		
Median [Min; Max]	11,1 [0; 30,6]	5,7 [0,1; 39,6]
Mittelwert (SD)	13,3 (10,3)	8,3 (8,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Q1; Q3]	27,9 [k. A.]	25,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (UEs/schwere UEs ^d)		
Median [Q1; Q3]	12,1 [k. A.]	6,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (SUEs)		
Median [Q1; Q3]	14,1 [k. A.]	7,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI		
b. Angaben basieren auf 153 bzw. 143 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms		
c. der pU macht keine Angaben zur Bestimmung der Beobachtungsdauern		
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3		
5-FU: 5-Fluoruracil; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer war im Pembrolizumab-Arm mit 11,1 Monaten im Vergleich zum Kontrollarm mit 5,7 Monaten fast doppelt so lang. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Angaben zur Beobachtungsdauer für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nicht vor. Die mediane Beobachtungsdauer für UEs und schwere UEs war im Pembrolizumab-Arm 5,5 Monate länger als im Kontrollarm, für die SUEs waren es 6,8 Monate.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie Wirkstoffklasse bzw. Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapie ^b ± Bevacizumab / Cetuximab N = 154
KEYNOTE 177		
Gesamt	44 (28,8)	100 (64,9) ^c
Pembrolizumab (Behandlungswechsel von der Kontrolle auf die Intervention)	0 (0)	56 (36,4)
Andere Folgetherapie	44 (28,8)	44 (28,6)
Anti-PD-1/PD-L1-Therapie	9 (5,9) ^d	35 (22,7)
Anticholinergika ^c	2 (1,3)	0 (0)
CD40-Inhibitor	0 (0)	1 (0,6)
CTLA-4-Inhibitor	0 (0)	4 (2,6)
Chemotherapie	35 (22,9)	18 (11,7)
EGFR-Inhibitor	8 (5,2)	4 (2,6)
Estrogenderivate ^c	1 (0,7)	0 (0)
Folsäurederivate	24 (15,7)	12 (7,8)
ICOS-Inhibitor	1 (0,7)	1 (0,6)
Nukleosid-Analogon/ Thymidin-Phosphorylase-Inhibitor	1 (0,7)	2 (1,3)
TIM3-Inhibitor	1 (0,7)	1 (0,6)
VEGF-Inhibitor	22 (14,4)	11 (7,1)
<p>a. Tabelle aus EPAR [7] übernommen, da Diskrepanzen zwischen den Angaben in Tabelle 4-27 in Modul 4 B des Dossiers und Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers bestehen.</p> <p>b. mFOLFOX6 oder FOLFIRI</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Inklusive Patientinnen und Patienten, die eine 2. Behandlungsphase mit Pembrolizumab erhielten. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren dies 7 Patientinnen und Patienten.</p> <p>e. Medikation stand nicht unmittelbar im Zusammenhang mit der Therapie des Kolorektalkarzinoms</p> <p>5-FU: 5-Fluoruracil; CD: Cluster of Differentiation; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EPAR: European Public Assessment Report; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; ICOS: induzierbarer Kostimulator (inducible co-stimulator molecule); mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIM: T-Zell Immunglobulin Mucin; VEGF: Vascular endothelial growth factor</p>		

Eine Folgetherapie war für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Krankheitsprogression erlaubt. Insgesamt erhielten zum vorliegenden Datenschnitt 28,8 % der

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 64,9 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine systemische Folgetherapie. Im Interventionsarm erfolgte die Folgetherapie am häufigsten mit einer Chemotherapie. Im Kontrollarm war die häufigste Folgetherapie eine Anti-Programmed-Cell-Death-1(PD-1) / Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Therapie. Dabei erhielten 56 (36,4 %) Patientinnen und Patienten Pembrolizumab im Rahmen eines Behandlungswechsels von der Kontrolle auf die Intervention und 35 (22,7 %) eine andere Anti-PD-1/PD-L1-Therapie als Pembrolizumab.

Ein Wechsel von der Kontrolle auf die Intervention erfolgt abweichend von der Zulassung, da Pembrolizumab nur für die Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms zugelassen ist [9]. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie soll die Möglichkeit einer Behandlung mit Immun-Checkpoint Inhibitoren in weiteren Therapielinien (bei Tumoren mit einer MSI-H oder dMMR) zwar evaluiert werden, diese stellt aber derzeit noch keine zugelassene Therapieoption dar [3]. Der Wechsel von der Kontroll- auf die Prüfindervention oder eine andere Anti-PD-1/PD-L1-Therapie kann sich potenziell verzerrend auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung auswirken. Daher wird dieser Aspekt bei Endpunkten, bei denen eine Auswirkung auf die Ergebnisse möglich ist, bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 177	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^b	niedrig

a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI
b. Patientinnen und Patienten des Kontrollarms konnten gemäß Protokoll bei einer bestätigten Progression auf eine Behandlung mit Pembrolizumab oder mit einer anderen Anti-PD-1/PD-L1-Therapie wechseln; ein solcher Wechsel erfolgte bei 36 % bzw. 23 %.

FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 177 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Bei der Bewertung der endpunktübergreifenden Verzerrungsaspekte wird zwar abweichend vom pU die Möglichkeit, nach Progression einen Wechsel vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Pembrolizumab oder eine andere Anti-PD-1/PD-L1-Therapie vorzunehmen, als sonstiger verzerrender Aspekt betrachtet. Jedoch führt dies nicht zu einem endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzial, sondern wird jeweils bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass sich die Studienergebnisse aufgrund der Patientencharakteristika des Studienkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Zudem beschreibt der pU, dass keine Hinweise auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab in den Subgruppen zur geografischen Region vorlägen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und des EORTC QLQ Colorectal 29 (CR29)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und Skalen des EORTC QLQ-CR29
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

- Abbruch wegen UEs
- immunvermittelte SUEs und schwere UEs
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und schwere UEs ^b	Weitere spezifische UEs ^c
KEYNOTE 177	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja

a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Schleimhautentzündung (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Arthralgie (PT, UEs), periphere Neuropathie (PT, UEs), periphere sensorische Neuropathie (PT, UEs), Epistaxis (PT, UEs), Alopezie (PT, UE), palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Erschöpfung (PT, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Hypokaliämie (PT, schwere UEs).
d. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext

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; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkung zum Endpunkt Gesamtüberleben

Zur Untersuchung des möglichen Einflusses des Therapiewechsels, stellt der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben die Methoden Rank Preserving Structural Failure Time (RPFST), Inverse Probability Censoring Weights (IPCW) und Two-Stage als Sensitivitätsanalysen dar. Die präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Analysen auf nicht überprüfbaren Annahmen basieren und zudem durch den pU nicht ausreichend dokumentiert sind [16].

Auswertungen des pU zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29) nicht verwertbar

Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29, sowie zum Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor. Ergänzend stellt er zudem Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung dar. Die vorgelegten Analysen werden als nicht verwertbar eingeschätzt. Dies wird nachfolgend begründet:

In der Studie KEYNOTE 177 unterschieden sich die Behandlungsschemata zwischen den Studienarmen. Pembrolizumab wurde in einem 3-wöchigen, die Chemotherapie in einem 2-wöchigen Zyklus verabreicht (siehe Tabelle 7). Die PROs wurden zu Studienbeginn, zu Woche 2 im Kontrollarm und Woche 3 im Interventionsarm sowie zu den Wochen 6, 9, 12, 18, 27, 36 und maximal bis Woche 45 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem was zuerst eintrat, sowie 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Dadurch ergaben sich unterschiedliche Erhebungszeitpunkte der PROs innerhalb der Behandlungszyklen in den beiden 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, hieraus ergibt sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse. Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pU nicht vor. Die Ergebnisse der PROs (gemessen über EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS) liefern aufgrund der ungleich abgebildeten Behandlungsverläufe in den Studienarmen und einem daraus resultierenden potenziellen Einfluss auf die Ergebnisse keine verwertbaren Daten und werden daher nicht für die Bewertung herangezogen. Um den Einfluss der zwischen den Armen ungleich abgebildeten Belastung auf die Ergebnisse überprüfen zu können, wären weitere Analysen erforderlich, beispielsweise solche, bei denen die Erhebungen dieser Zeitpunkte unberücksichtigt bleiben.

Unabhängig davon sind die vom pU verwendeten Responseschwellen nicht durchgängig geeignet.

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [17,18] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU für die EQ-5D VAS gewählten Responsekriterien (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte; Skalenspannweite 0-100) erfüllen diese Anforderung nicht. Zur Eignung der vom pU herangezogenen Responseschwelle von ≥ 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 (jeweilige Skalenspannweite 0-100) gilt Folgendes: Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe [19]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA [20]).

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und schwere UE ^s ^b	Weitere spezifische UE ^s ^c
KEYNOTE 177	N	H ^d	- ^e	- ^e	- ^e	H ^f	H ^f	H ^{f, g}	H ^f	H ^{f, g}

a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Schleimhautentzündung (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Arthralgie (PT, UEs), periphere Neuropathie (PT, UEs), periphere sensorische Neuropathie (PT, UEs), Epistaxis (PT, UEs), Alopezie (PT, UE), palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Erschöpfung (PT, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Hypokaliämie (PT, schwere UEs)
d. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die von dem Kontrollarm auf die Behandlung mit Pembrolizumab oder einer anderen Anti-PD-1/PD-L1-Therapie wechselten (36 % bzw. 23 %)
e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
f. Großer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Außerdem unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (außer Abbruch wegen UEs).
g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (außer spezifische UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie (Abbruch wegen UEs)

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; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für das Ergebnis des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Der progressionsbedingte Wechsel von 36 % bzw. 23 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms auf eine Folgetherapie mit Pembrolizumab oder eine andere Anti-PD-1/PD-L1-Therapie ist nicht zulassungskonform. Pembrolizumab ist nur für die Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR

zugelassen, während andere Anti-PD-1/PD-L1-Therapien in dieser Indikation nicht zugelassen sind [21-24].

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für das Ergebnis für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29) sowie zum Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mit der EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1). Daher entfällt eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-CR29 und der EQ-5D VAS zur Bewertung heranzieht und für deren Ergebnisse jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund des hohen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten jeweils als hoch bewertet.

Des Weiteren liegt mit Ausnahme für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug bei diesen Endpunkten 30 bzw. 90 Tage und führte zu deutlichen Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen ([schwere] UEs: 12,1 vs. 6,6 Monate; SUEs: 14,1 vs. 7,3 Monate). Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch die Krankheitsprogression) gesteuert, welche sich deutlich zwischen den Therapiearmen unterscheiden. Es brachen im Interventionsarm 61,4 % und im Kontrollarm 95,8 % die Behandlung ab, davon 53,2 % bzw. 62,8 % wegen einer Krankheitsprogression und 23,4 % bzw. 12,4 % wegen UEs. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgrund und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Bei den weiteren Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (Abbruch wegen UEs und weitere spezifische UEs) liegt mit Ausnahme von spezifischen UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 der Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auch in der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Ergebnisse für diese Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder dMMR aufweisen und für die eine intensive Therapie geeignet ist, in der Erstlinie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse zu den häufigen UEs, SUEs und schweren UEs, sowie zu allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	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 (%)	
KEYNOTE 177					
Mortalität					
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					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d				
Symptomatik (EORTC QLQ-CR29)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d				
EORTC QLQ-CR29	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d				

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^c	153	0,3 [0,1; 0,5] ^f 149 (97,4)	143	0,1 [0,1; 0,1] ^f 142 (99,3)	-
SUEs ^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
schwere UEs ^{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
Abbruch wegen UEs ^e	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
Schleimhautentzündung (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 Erythrodysesthesie- syndrom (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

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	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 (%)	
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
Hypokaliaemie (PT, schwere UEs ^g)	153	n. e. 2 (1,3)	143	n. e. 9 (6,3)	0,18 [0,04; 0,85]; 0,030

a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI
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)

5-FU: 5-Fluoruracil; 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

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

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

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-CR29, liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die jeweiligen Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zur Bewertung heranzieht und insgesamt für die Endpunktkategorie Morbidität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die jeweiligen Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zur Bewertung heranzieht und insgesamt für die Endpunktkategorie Morbidität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-CR29, liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die jeweiligen Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zur Bewertung heranzieht und insgesamt für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

Der pU leitet für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen zu den übergeordneten Endpunkten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Eine Aussage zu einzelnen Endpunkten trifft er dabei nicht. Die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs stellt der pU lediglich ergänzend dar und berücksichtigt die Ergebnisse nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens. Zu einzelnen spezifischen UEs trifft der pU keine separate Aussage zum Zusatznutzen. Aus diesen Gründen wird bei den folgenden Endpunkten zu Nebenwirkungen auf eine jeweilige Beschreibung verzichtet, inwieweit die Aussage zum Zusatznutzens von der Einschätzung des pU abweicht.

SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie \pm Bevacizumab oder Cetuximab. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Abbruch wegen UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie \pm Bevacizumab oder Cetuximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Weitere spezifische 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), Hypokaliämie (schwere UEs)

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) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter

Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab. Für diesen Endpunkt zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Es ergibt sich sowohl für Frauen als auch für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Arthralgie (UEs)

Für den Endpunkt Arthralgie (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Metastasen (hepatisch oder pulmonal vs. andere Metastasen)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Der pU legt jedoch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen für alle 3 Merkmale vor. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen von den für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmalen nur für Alter und Geschlecht Analysen vor. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und schwere UEs fehlen Subgruppenanalysen vollständig.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen zu den Subgruppen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab	
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
KEYNOTE 177						
Nebenwirkungen						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^d)						
Geschlecht						
Frauen	82	n. e. 10 (12,2)	68	n. e. 18 (26,5)	0,39 [0,18; 0,85]	0,018
Männer	71	n. e. 2 (2,8)	75	n. e. 21 (28,0)	0,08 [0,02; 0,36]	< 0,001
Gesamt					Interaktion	0,036 ^e
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell c. p-Wert: Wald-Test d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. Interaktionstestung: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm 5-FU: 5-Fluoruracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

Nebenwirkungen

Weitere spezifische UEs

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich sowohl für Frauen als auch für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab. Daraus ergibt sich für Frauen und Männer jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insofern ab, als er Subgruppenanalysen zwar darstellt, diese aber nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab / Cetuximab mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 34,8 HR: 0,77 [0,54; 1,09] p = 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-CR29)	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-CR29	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	24,6 vs. 8,0 HR: 0,61 [0,43; 0,85] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	10,8 vs. 2,1 HR: 0,41 [0,31; 0,55] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,88 [0,46; 1,70] p = 0,710	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 12,04 [1,59; 91,28] HR: 0,08 [0,01; 0,63] ^d p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,10 [0,88; 10,95] p = 0,079	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab / Cetuximab mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Schleimhautentzündung (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,19 [0,08; 0,44] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (UEs)	n. e. vs. 14,9 HR: 0,49 [0,32; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Arthralgie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,12 [1,35; 7,19] HR: 0,32 [0,14; 0,74] ^d p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
periphere Neuropathie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,03 [0,00; 0,22] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
periphere sensorische Neuropathie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,07 [0,02; 0,22] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Epistaxis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,07 [0,02; 0,28] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Alopezie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,29 [0,14; 0,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
palmar-plantares Erythrodysesthesie-syndrom (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,03 [0,00; 0,19] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)		
Geschlecht		
Frauen	n. e. vs. n. e. HR: 0,39 [0,18; 0,85] p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Männer	n. e. vs. n. e. HR: 0,08 [0,02; 0,36] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,40 [0,25; 0,63] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erschöpfung (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,12; 0,86] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,51 [0,26; 0,99] p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Hypokaliämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,18 [0,04; 0,85] p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>5-FU: 5-Fluoruracil; 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; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (Frauen) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich - Geschlecht (Männer): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Erschöpfung: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Hypokaliämie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schleimhautentzündung (UEs) ▪ Appetit vermindert (UEs) ▪ periphere Neuropathie (UEs) ▪ periphere sensorische Neuropathie (UEs) ▪ Epistaxis (UEs) ▪ Alopezie (UEs) ▪ palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (UEs) jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthralgie (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich vorwiegend positive Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Diese zeigen sich ausschließlich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen bei den schwerwiegenden / schweren sowie bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen.

Für die übergeordneten Endpunkte der SUEs und der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. erheblich. Unter den schweren UEs zeigen sich mehrere spezifische UEs zum Vorteil von

Pembrolizumab mit geringem bis erheblichem Ausmaß. In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ergeben sich für verschiedene Endpunkte Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bei den immunvermittelten SUEs und bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für den Endpunkt Arthralgie vom Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Der Zusatznutzen gründet sich in der vorliegenden Situation somit ausschließlich auf Unterschiede in der Kategorie Nebenwirkungen. Eine Abwägung unter Berücksichtigung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund nicht verwertbarer Daten allerdings nicht möglich. Es ist somit nicht abschätzbar, ob und inwiefern sich die Vorteile bei den Nebenwirkungen auch in der Morbidität und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten widerspiegeln. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte bei den Nebenwirkungen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese durch die fehlenden Daten in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gänzlich infrage gestellt werden können.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder dMMR aufweisen und für die eine intensive Therapie geeignet ist, in der Erstlinie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser differenziert nicht zwischen den Populationen der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist und leitet auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 177 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ab.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 15.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.01.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.04.2021),
Suchstrategien siehe Anhang C

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Dieser differenziert nicht zwischen den Populationen der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist und zieht die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 177 zur Bewertung des Zusatznutzens für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet heran.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 177 ausschließlich für Fragestellung 1 herangezogen, da in die Studie KEYNOTE 177 überwiegend Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die eine intensive Therapie geeignet ist (siehe Abschnitt 2.3).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen und für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, in der Erstlinie legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit

metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder dMMR aufweisen und für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, in der Erstlinie keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser differenziert nicht zwischen den Populationen der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist und leitet auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 177 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ab.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und für die eine intensive Therapie geeignet ist; Erstlinientherapie	<p>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</p> <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 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin ± Bevacizumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie KEYNOTE 177 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Kolorektalkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab. Demnach wird Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen, als Erstlinientherapie angewendet [9].

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in

- Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist (Teilpopulation 1) und
- Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist (Teilpopulation 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR ein hoher Bedarf an individualisierten Therapiemodalitäten basierend auf neuen prädiktiven Biomarkern. Der pU ergänzt, dass eine neue Therapie im Idealfall die folgenden Erwartungen erfüllt: Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, Erhalt oder gar Verbesserung der bestehenden Krankheits-symptomatik (Morbidität) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein akzeptables Nebenwirkungsprofil.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und in der Teilpopulation 2 über mehrere Schritte, die in Tabelle 20 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und in der Teilpopulation 2

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prognostizierte Inzidenz des Kolorektalkarzinoms in Deutschland im Jahr 2021	-	54 711
2	Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose	21,5	11 763
3	Patientinnen und Patienten mit einer MSI-H oder mit einer dMMR	3–5	353–588
4	GKV-Zielpopulation, davon	87,8	310–516
5	Teilpopulation 2 ^a : Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist	11,8–13,1	37–68

a. Der pU weist die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist (Teilpopulation 1), nicht explizit aus.
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Kolorektalkarzinoms in Deutschland im Jahr 2021

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 17.12.2019 [25] für Frauen und Männer getrennt die zugehörige Inzidenz des Kolorektalkarzinoms als rohe Rate pro 100 000 Einwohner in Deutschland für die Jahre 2012 bis 2016. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C18 bis C20 (C18: Bösartige Neubildung des Kolons; C19: Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang; C20: Bösartige Neubildung des Rektums) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Anschließend prognostiziert der pU auf Basis der Daten der Jahre 2012 bis 2016 mittels linearer Regression für das Jahr 2021 eine Inzidenz des Kolorektalkarzinoms von 58,1 pro 100 000 Frauen und 73,2 pro 100 000 Männer in Deutschland.

Durch Multiplikation der Inzidenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2021 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 vorausberechneten Bevölkerungszahlen [26] prognostiziert der pU eine Inzidenz von 24 556 Patientinnen und 30 156 Patienten und somit in Summe eine Anzahl von 54 711 neu an einem Kolorektalkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit Metastasen als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [27].

Der pU zieht eine gemeinsame Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) aus dem Jahr 2019 [28] heran.

Dieser Quelle entnimmt der pU, dass sich in den Jahren 2015 bis 2016 bei Erstdiagnose 21 % der Patientinnen und 22 % der Patienten mit Kolorektalkarzinom und vorliegenden Stadienangaben im Stadium IV befanden. Der pU multipliziert den Mittelwert (21,5 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer MSI-H oder mit einer dMMR

Der pU zitiert 5 Quellen [29-33], denen für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom oder mit metastasierendem Kolorektalkarzinom Anteilswerte zwischen 3 % und 5 % für eine MSI-H und / oder eine dMMR zu entnehmen sind.

Die Anteilswerte, die die untere bzw. obere Grenze bilden, sind im Übersichtsartikel von Franke et al. aus dem Jahr 2019 [33] angegeben, allerdings ohne weitere Angaben zur Datenbasis.

Die obere Grenze des Anteilswerts ist zusätzlich

- dem Abstrakt von Ali et al. aus dem Jahr 2018 [29] zu entnehmen, demzufolge 402 (5,0 %) von 8004 klinisch fortgeschrittenen Kolorektalkarzinomen eine MSI-H aufwiesen und
- dem Übersichtsartikel von Stein & Folprecht aus dem Jahr 2018 [30] für dMMR/MSI-H bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom zu entnehmen. Allerdings finden sich – wie bei Franke et al. [33] – keine Angaben zur Datenbasis.

Der pU multipliziert die Spanne mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [34,35] ermittelt der pU eine Anzahl von 310 bis 516 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 5: Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist

Laut pU wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist (Teilpopulation 2), auf Basis von Daten des deutschlandweiten, multizentrischen Tumorregisters Kolorektalkarzinom beim metastasierenden Kolorektalkarzinom in der Erstlinie geschätzt. Dem pU zufolge beziehen sich die Angaben auf 1805 Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die 1 der 10 häufigsten palliativen intensiven bzw. nicht intensiven Chemotherapien erhalten haben. Werden dabei ausschließlich die vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt, so ergeben sich laut pU 202 von 1718 (11,8 %) Patientinnen und Patienten, die eine nicht intensive Chemotherapie in der Erstlinie erhalten haben. Werden hingegen die vom pU für alle der 10 häufigsten Therapien dargestellten Daten berücksichtigt, so beträgt der Anteil 236 von 1805 (13,1 %) Patientinnen und Patienten. Der pU multipliziert die Spanne aus beiden Anteilswerten

mit dem Ergebnis aus Schritt 4. Er gibt somit für die Teilpopulation 2 eine Anzahl von 37 bis 68 Patientinnen und Patienten an.

Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU: Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist

Der pU weist die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist (Teilpopulation 1), nicht explizit aus. Da jedoch die Summe der Anzahlen in den Teilpopulationen 1 und 2 die gesamte GKV-Zielpopulation ergeben muss, geht der pU implizit für die Teilpopulation 1 von einer Anzahl von 273 bis 448 Patientinnen und Patienten aus (Differenz zwischen den Ergebnissen aus den Schritten 4 und 5; eigene Berechnung).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation und der Teilpopulation 2 ist jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation potenziell unterschätzt. Dies gilt auch für die vom pU für die Teilpopulation 2 ausgewiesene Anzahl – und somit auch für die darauf basierende für die Teilpopulation 1 selbst berechnete Anzahl – der Patientinnen und Patienten. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1 (Inzidenz des Kolorektalkarzinoms) und 2 (Stadium IV bei Erstdiagnose)

Durch das Vorgehen des pU bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die in vorigen Jahren an einem Kolorektalkarzinom erkrankt sind und deren Erkrankung im aktuellen Jahr in das metastasierende Stadium fortschreitet, für das sie somit zu Beginn des aktuellen Jahres noch keine Erstlinientherapie erhalten hatten.

Zu Schritt 2 (Stadium IV bei Erstdiagnose)

Der Quelle [28] ist zu entnehmen, dass für nahezu 30 % der in den Jahren 2015 bis 2016 erfassten Erstdiagnosen keine Stadienangaben vorlagen. Es ist unklar, inwieweit für das Stadium IV der wahre Anteilswert von demjenigen abweicht, den der pU veranschlagt (21,5 %), wenn die Patientinnen und Patienten ohne Stadienangaben berücksichtigt werden.

Zu Schritt 3 (Vorliegen einer MSI-H oder dMMR)

Es ist unklar, inwieweit die Anteilswerte, zu deren Datenbasis keine bzw. nur sehr begrenzte Angaben vorliegen, auf Patientinnen und Patienten mit Kolorektalkarzinom im metastasierenden Stadium zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie übertragbar sind. Beispielsweise ist den Quellen [29,30,33] keine Einschränkung auf die Erstlinientherapie und nicht in jedem Fall ein expliziter Bezug auf das metastasierende Stadium zu entnehmen.

Zu Schritt 5 (Teilpopulation 2: intensive Therapie nicht geeignet)

Auf Basis der in Modul 3 B dargestellten Daten ist für die Teilpopulation 2 eher die obere Grenze der Anteilswerte (13,1 %) zu veranschlagen, da in der unteren Grenze (11,8 %) nicht

alle der 10 häufigsten intensiven bzw. nicht intensiven Chemotherapien berücksichtigt sind. Dementsprechend ist für die Teilpopulation 1 eher $100\% - 13,1\% = 86,9\%$ zu veranschlagen.

Berücksichtigung von Patientenzahlen aus einem früheren Verfahren zu metastasierendem Kolorektalkarzinom

Im Dossier aus dem Jahr 2020 zu Encorafenib [36] wurde 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 – eine Anzahl von 13 927 bis 21 800 Patientinnen und Patienten ausgewiesen. Werden darauf die vom pU für eine MSI-H oder eine dMMR veranschlagte Spanne (3 % bis 5 %, siehe Schritt 3), der von ihm veranschlagte GKV-Anteil (87,8 %, siehe Schritt 4) sowie die Anteilswerte 86,9 % für die Teilpopulation 1 und 13,1 % für die Teilpopulation 2 (siehe Bewertung zu Schritt 5) angewendet, so ergibt dies folgende Patientenzahlen:

- 367 bis 957 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon
 - 319 bis 832 Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 1 und
 - 48 bis 125 Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 2.

Es ist zu beachten, dass – insbesondere wegen der eingeschränkten Aktualität der Daten, die der Gesamtinzidenz im Stadium IV zugrunde liegen [37], und wegen der zu Schritt 3 beschriebenen Unsicherheit – auch diese Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die Inzidenz des Kolorektalkarzinoms geht der pU von einem Rückgang auf 53,3 pro 100 000 Frauen und 66,3 pro 100 000 Männer im Jahr 2026 aus.

Für die 5-Jahres-Prävalenz des Kolorektalkarzinoms geht der pU von einem Rückgang auf 165,3 pro 100 000 Frauen und 210,5 pro 100 000 Männer im Jahr 2026 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen und

- für die eine intensive Therapie geeignet ist; Erstlinientherapie (Teilpopulation 1): 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
 - FOLFOX,
 - FOLFIRI,
 - FOLFOX und einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp),
 - FOLFIRI und einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp),
 - FOLFOX und Bevacizumab,
 - FOLFIRI und Bevacizumab und
- für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist; Erstlinientherapie (Teilpopulation 2):
 - 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure ± Bevacizumab oder
 - Capecitabin ± Bevacizumab oder
 - FOLFOX (dosisreduziert) ± Bevacizumab oder
 - FOLFIRI (dosisreduziert) ± Bevacizumab.

Vom pU herangezogene Behandlungsprotokolle

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Behandlungsprotokolle mit den Empfehlungen der Fachinformationen abgeglichen. Ist den Fachinformationen für die jeweilige Therapie kein empfohlenes Behandlungsprotokoll zu entnehmen oder liegen Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit Leitlinienempfehlungen [3,38], im letzten Verfahren zu metastasierendem Kolorektalkarzinom herangezogenen Behandlungsprotokollen [39] und ggf. einer vom pU angeführten öffentlichen Quelle [40].

Für alle Therapien liefert der pU jeweils Angaben zu 1 Behandlungsprotokoll oder – bei Pembrolizumab sowie bei Kombinationen mit Bevacizumab – mindestens 2 Behandlungsprotokollen. Im Abgleich mit den oben genannten Quellen [3,38-40] sowie Fachinformationen liegen für die folgenden Therapien weitere Behandlungsprotokolle vor:

- FOLFOX ± (Cetuximab oder Panitumumab oder Bevacizumab),
- FOLFIRI ± (Cetuximab oder Bevacizumab) und
- 5-FU + Folinsäure ± Bevacizumab.

Bei Zugrundelegung dieser Behandlungsprotokolle ergeben sich abweichende Kosten.

Für 5-FU + Folinsäure + Bevacizumab, FOLFOX (dosisreduziert) ± Bevacizumab und FOLFIRI (dosisreduziert) ± Bevacizumab legt der pU Behandlungsprotokolle zugrunde, die den oben genannten Quellen [3,38-40] nicht explizit zu entnehmen sind. Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle ergeben sich abweichende Kosten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Quellen [3,9-15,38-42] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Es gelten jedoch folgende Ausnahmen:

- Für 5-FU + Folinsäure veranschlagt der pU 4 Zyklen, die der von ihm herangezogenen Quelle [40] als obere Grenze zu entnehmen sind. Eine untere Grenze ist der Quelle nicht zu entnehmen.
- Für 5-FU + Folinsäure veranschlagt der pU ebenfalls 4 Zyklen, wenn eine Kombination mit Bevacizumab erfolgt. Diese Zyklusanzahl ist den Quellen [3,10,14,15,38-40] für diese Kombination jedoch nicht zu entnehmen.

Für die vom pU zugrunde gelegten Behandlungsprotokolle sind seine Angaben zu der daraus resultierenden Anzahl der Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr nachvollziehbar. Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle (siehe Abschnitt 3.2) kann die Anzahl der Behandlungen abweichen.

3.2.2 Verbrauch

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach dem Körpergewicht richtet, veranschlagt der pU ein Körpergewicht von 77,0 kg. Dies entspricht dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen (77,0 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [43].

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche richtet, veranschlagt der pU eine Körperoberfläche von 1,90 m². Dies entspricht der Körperoberfläche, die sich aus der Anwendung der Du Bois-Formel [44] bei durchschnittlichen Körpermaßen für Erwachsene (77,0 kg, 172 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [43] ergibt.

Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlung den vom pU zugrunde gelegten Behandlungsprotokollen. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für 5-FU in den Wirkstärken 1000 mg und 5000 mg ist es wirtschaftlicher, statt Packungen zu je 1 Stück Packungen zu je 5 Stück zu veranschlagen.
- Für Folinsäure in der Wirkstärke 100 mg ist es wirtschaftlicher, statt Packungen zu je 1 Stück Packungen zu je 10 Stück zu veranschlagen.

Zusätzlich gelten die Angaben des pU zu den Therapien FOLFOX + Cetuximab und FOLFIRI + Cetuximab ausschließlich für das 1. Behandlungsjahr, da die Initialdosis von Cetuximab höher liegt [13], sodass der Verbrauch für diese Therapien je Folgejahr abweicht.

Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle (siehe Abschnitt 3.2) kann der Verbrauch abweichen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2021 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben für die von ihm veranschlagten Packungen korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2021 wieder. Dabei ist jedoch zu beachten, dass für Oxaliplatin ein wirtschaftlicheres Präparat bei gleicher Zweckmäßigkeit verfügbar ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Pembrolizumab 1-malige Kosten in Höhe von 292,68 € für die MSI-H- bzw. dMMR-Diagnostik.

Für alle Therapien, die 5-FU und Folinsäure enthalten, veranschlagt der pU Kosten für Infusionen. Wenn stattdessen Kosten für die ambulante Betreuung (insbesondere Gebührenordnungsposition 01512 im einheitlichen Bewertungsmaßstab) abgerechnet werden, entstehen entsprechend höhere Kosten.

Für Bevacizumab können Infusionen über mindestens 60 Minuten häufiger anfallen als vom pU veranschlagt und dadurch höhere Kosten entstehen, falls die Infusion nicht ausreichend gut vertragen wird [14].

Für alle Therapien bleiben weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise für die Prämedikation bei Therapien, die Cetuximab enthalten, sowie die Überwachung der Leberfunktion, von Laborwerten und von kardiologischen Parametern, die sich aus den Fachinformationen ergeben [9-14,41,42], vom pU unberücksichtigt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern bzw. Kalziumfolinatlösungen veranschlagt der pU je Behandlung korrekt gemäß Hilfstaxe unter der Annahme, dass in jedem Fall eine Zubereitung erfolgt. Für Cetuximab ist die Zubereitung allerdings nicht zwingend [13].

Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle (siehe Abschnitt 3.2) können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abweichen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Bei den vom pU zugrunde gelegten Behandlungsprotokollen ergeben sich folgende Bewertungen der von ihm angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr:

- Für Pembrolizumab und Capecitabin ± Bevacizumab sind die Angaben plausibel.
- Für alle weiteren Therapien stellen die Angaben des pU Überschätzungen dar, da er nicht die wirtschaftlichsten Packungsgrößen sowie – bei Kombinationen mit Oxaliplatin – nicht das wirtschaftlichste Präparat heranzieht (siehe Abschnitte 3.2.2 und 3.2.3).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Für alle Therapien bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für alle Therapien sind die Angaben des pU zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe je Behandlung plausibel, wobei für Cetuximab die Kosten nicht zwingend anfallen (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können. Darüber hinaus geht er davon aus, dass aus klinischen Gründen ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Laut pU liegen keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vor.

Der pU gibt an, dass mangels belastbarer Daten eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab derzeit nicht erfolgen kann.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und für die eine intensive Therapie geeignet ist; Erstlinientherapie	<p>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</p> <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 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin ± Bevacizumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie KEYNOTE 177 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen (Erstlinientherapie), davon	310–516 ^a	Die Angaben stellen potenziell eine Unterschätzung dar, da Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die in vorigen Jahren erkrankt sind und deren Erkrankung im aktuellen Jahr in das metastasierende Stadium fortschreitet, für das sie somit zu Beginn des aktuellen Jahres noch keine Erstlinientherapie erhalten hatten. Werden für einzelne Herleitungsschritte geeignetere Zahlen veranschlagt, so ergibt eine eigene Berechnung die folgenden Patientenzahlen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 367 bis 957 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon <ul style="list-style-type: none"> ▫ 319 bis 832 Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 1 und ▫ 48 bis 125 Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 2. Es ist zu beachten, dass auch diese Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet sind.
	Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist (Teilpopulation 1)	273–448 ^b	
	Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist (Teilpopulation 2)	37–68 ^a	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU (Differenz zwischen den Patientenzahlen zur Gesamtpopulation und zur Teilpopulation 2)</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a)})	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar ^c
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen (Erstlinientherapie)	99 706,18	357,50– 422,31	617,70– 1235,40	100 681,37– 101 363,89	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind plausibel. Der pU setzt für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Kosten für die MSI-H- bzw. dMMR-Diagnostik an. Weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt.
FOLFOX	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen (Erstlinientherapie) und für die eine intensive Therapie geeignet ist (Teilpopulation 1) ^d	23 939,68	1916,78	7360,20	33 216,66	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten stellen Überschätzungen dar, da der pU nicht die wirtschaftlichsten Packungsgrößen sowie – bei Kombinationen mit Oxaliplatin – nicht das wirtschaftlichste Präparat heranzieht. Es bleiben (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt. Die Angaben zu den Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind plausibel, wobei für Cetuximab die Kosten nicht zwingend anfallen.
FOLFIRI		25 296,88	1347,28	7360,20	34 004,36	
FOLFOX + Cetuximab		98 176,16	2873,34	11 059,30	112 108,80	
FOLFOX + Panitumumab		103 324,65	2111,23	9213,30	114 649,18	
FOLFIRI + Cetuximab		99 533,36	2303,84	11 059,30	112 896,50	
FOLFIRI + Panitumumab		104 681,85	1541,73	9213,30	115 436,88	
FOLFOX + Bevacizumab		62 198,88– 100 458,09	2068,23– 2133,05	8595,60– 9213,30	72 862,72– 111 804,44	
FOLFIRI + Bevacizumab		63 556,08– 101 815,29	1498,73– 1563,55	8595,60– 9213,30	73 650,42– 112 592,14	

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar ^c
5-FU + Folinsäure	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen (Erstlinientherapie) und für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist (Teilpopulation 2)	3051,96	619,44	2880,00	6551,40	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten stellen Überschätzungen dar, da der pU nicht die wirtschaftlichsten Packungsgrößen heranzieht. Es bleiben (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt. Die Angaben zu den Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind plausibel.
5-FU + Folinsäure + Bevacizumab		41 311,17– 79 570,37	770,89– 835,71	4115,40– 4733,10	46 197,46– 85 139,18	
Capecitabin		2647,69	0,00	0,00	2647,69	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind plausibel. Es bleiben (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt.
Capecitabin + Bevacizumab		40 906,90– 79 166,10	151,45– 216,27	1235,40– 1853,10	42 293,75– 81 235,47	
FOLFOX (dosisreduziert)		19 730,11	1632,03	7360,20	28 722,35	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten stellen Überschätzungen dar, da der pU nicht die wirtschaftlichsten Packungsgrößen sowie – bei Kombinationen mit Oxaliplatin – nicht das wirtschaftlichste Präparat heranzieht. Es bleiben (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt. Die Angaben zu den Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind plausibel.
FOLFOX (dosisreduziert) + Bevacizumab		57 989,32– 96 248,53	1783,48– 1848,30	8595,60– 9213,30	68 368,40– 107 310,12	
FOLFIRI (dosisreduziert)		20 867,29	1632,03	7360,20	29 859,52	
FOLFIRI (dosisreduziert) + Bevacizumab		59 126,50– 97 385,70	1783,48– 1848,30	8595,60– 9213,30	69 505,58– 108 447,30	

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar ^c
<p>a. Für Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist (Teilpopulation 1), ist die 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 der für diese Teilpopulation angegebenen Therapien. Für Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist (Teilpopulation 2), wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine der für diese Teilpopulation angegebenen Therapien vorgegeben.</p> <p>b. Angaben des pU</p> <p>c. Die Bewertung gilt für die vom pU zugrunde gelegten Behandlungsprotokolle. Für die folgenden Therapien liegen weitere Behandlungsprotokolle vor, bei deren Zugrundelegung sich abweichende Kosten ergeben: FOLFOX ± (Cetuximab oder Panitumumab oder Bevacizumab), FOLFIRI ± (Cetuximab oder Bevacizumab) und 5-FU + Folinsäure ± Bevacizumab. Für 5-FU + Folinsäure + Bevacizumab, FOLFOX (dosisreduziert) ± Bevacizumab und FOLFIRI (dosisreduziert) ± Bevacizumab legt der pU Behandlungsprotokolle zugrunde, die den vorliegenden Quellen nicht explizit zu entnehmen sind. Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle ergeben sich abweichende Kosten.</p> <p>d. FOLFOX + (Cetuximab oder Panitumumab) und FOLFIRI + (Cetuximab oder Panitumumab) nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 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).“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [online]. 2019 [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf.
4. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al. Onkopedia Leitlinien - Kolonkarzinom. Stand: Oktober [online]. 2018 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
5. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177) [online]. 2021 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002>.
6. Merck Sharp & Dohme. A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177) [online]. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89.
7. Agency EM. Keytruda; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Andre T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020; 383(23): 2207-2218. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>.
9. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2021.
10. Medac. 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

11. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation medoxa (Oxaliplatin) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2019.
12. AqVida. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2019.
13. Merck Europe. Fachinformation Erbitux (Cetuximab) 5 mg/ml Infusionslösung. Stand: Mai. 2019.
14. Samsung Bioepis. Fachinformation Aybintio (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2020.
15. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Ribofolin (Calciumfolinat). Stand: Mai. 2017.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien; Arbeitspapier [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung [online]. [Zugriff: 31.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>.
21. Roche. Tecentriq 1200 mg [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Merck. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

24. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Darm (C18-C20) [online]. 2019 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
26. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg251412.
27. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation Kolorektalkarzinom. In: Wittekind C (Ed). TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Weinheim: WILEY-VCH; 2017.
28. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
29. Ali SM, Gay LM, Elvin JA et al. MSI-high and MSI-stable colorectal carcinomas (CRC): A comprehensive genomic profiling (CGP) study. J Clin Oncol 2018; 36(15_suppl): 3574-3574. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3574.
30. Stein A, Folprecht G. Immunotherapy of Colon Cancer. Oncol Res Treat 2018; 41(5): 282-285. <https://dx.doi.org/10.1159/000488918>.
31. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalapour S et al. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. Cells 2020; 9(3). <https://dx.doi.org/10.3390/cells9030618>.
32. Kim JH, Kim C, Ahn JB et al. Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer (mCRC). Cancer Res 2016; 76(14 Suppl). <https://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-808>.
33. Franke AJ, Skelton WP, Starr JS et al. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. J Natl Cancer Inst 2019; 111(11): 1131-1141. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djz093>.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
35. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsforschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 4. Januar [online]. 2021 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

36. Pierre Fabre Pharma. Encorafenib (Braftovi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 04.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/559/#dossier>.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Encorafenib (Kolonrektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-56_encorafenib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumorthherapie [online]. 2017 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/kolon-und-rektumkarzinom-medikamentoesse-tumorthherapie?show_content=1.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie, in Kombination mit Cetuximab) [online]. 2020 [Zugriff: 04.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7149/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_TrG.pdf.
40. Engelhardt M, Berger DP, Mertelsmann R et al. Kapitel 11 Gastrointestinale Tumoren. In: Das Blaue Buch - Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. Teil II Solide Tumoren. 2017. S. 339-381.
41. Hexal. Fachinformation Capecitabin HEXAL Filmtabletten. Stand: Juli. 2020.
42. Amgen Europe. Fachinformation Vectibix (Panitumumab) 20 mg/ml Konzentrat. Stand: September. 2019.
43. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
44. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

A.1 Mortalität

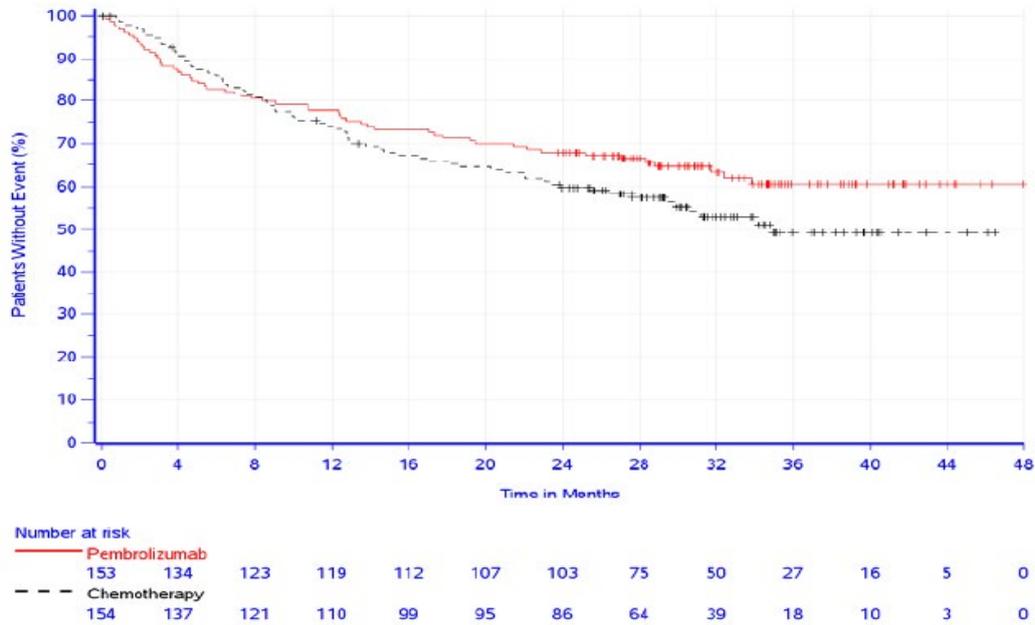


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

A.2 Nebenwirkungen

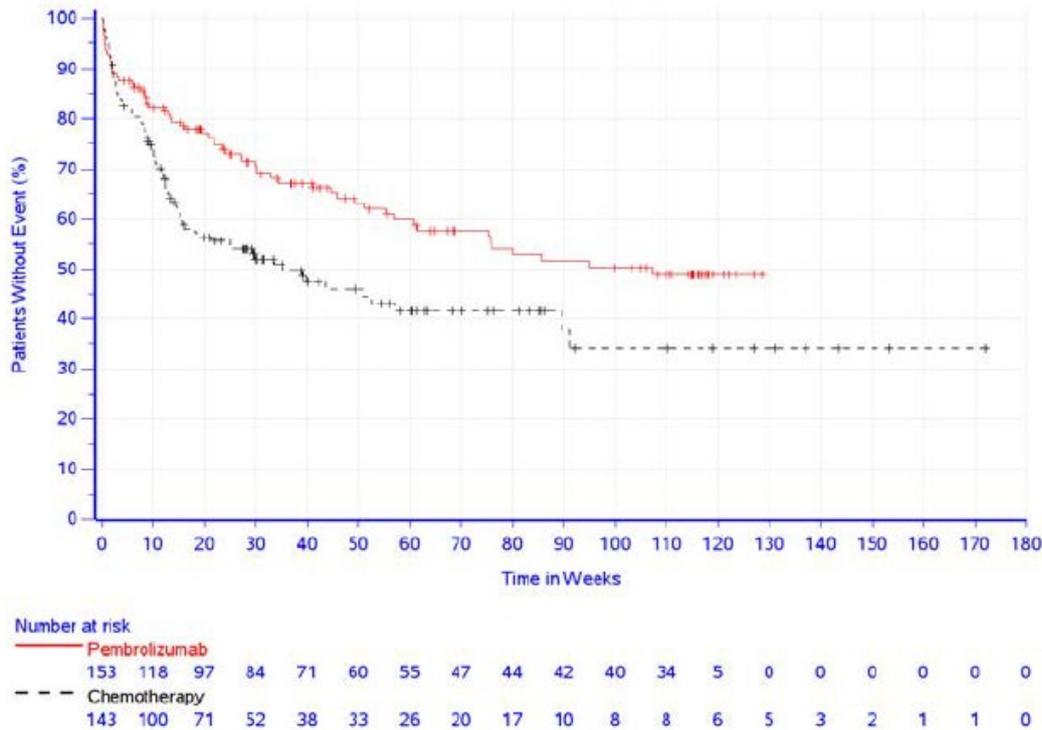


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

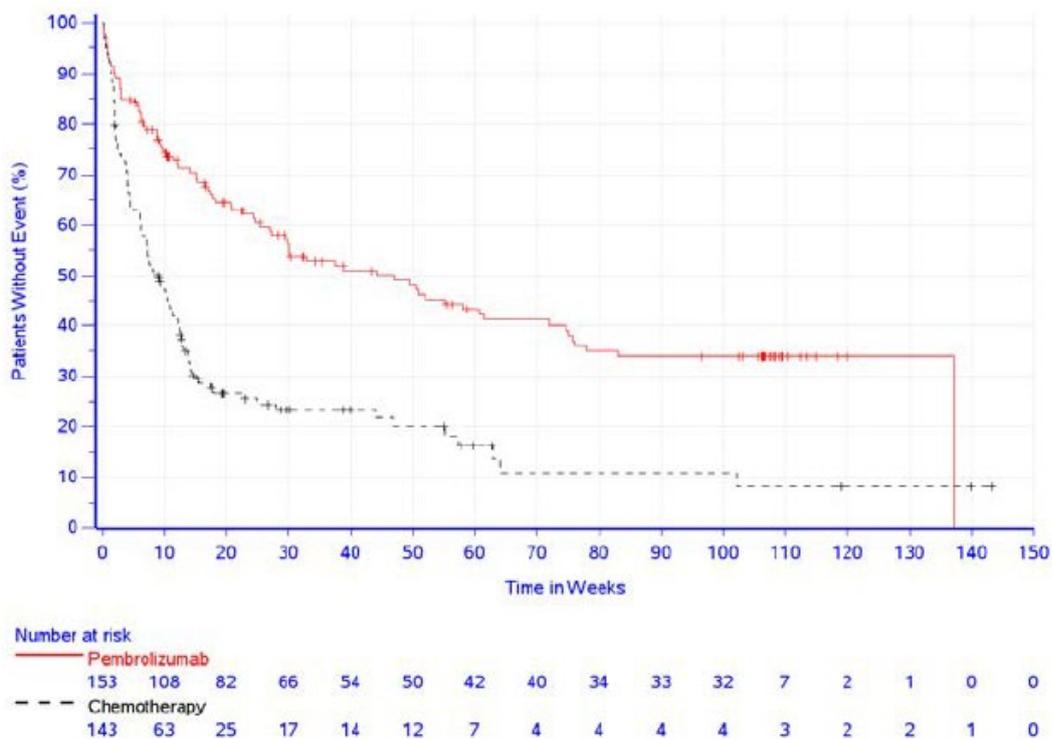


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 , Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

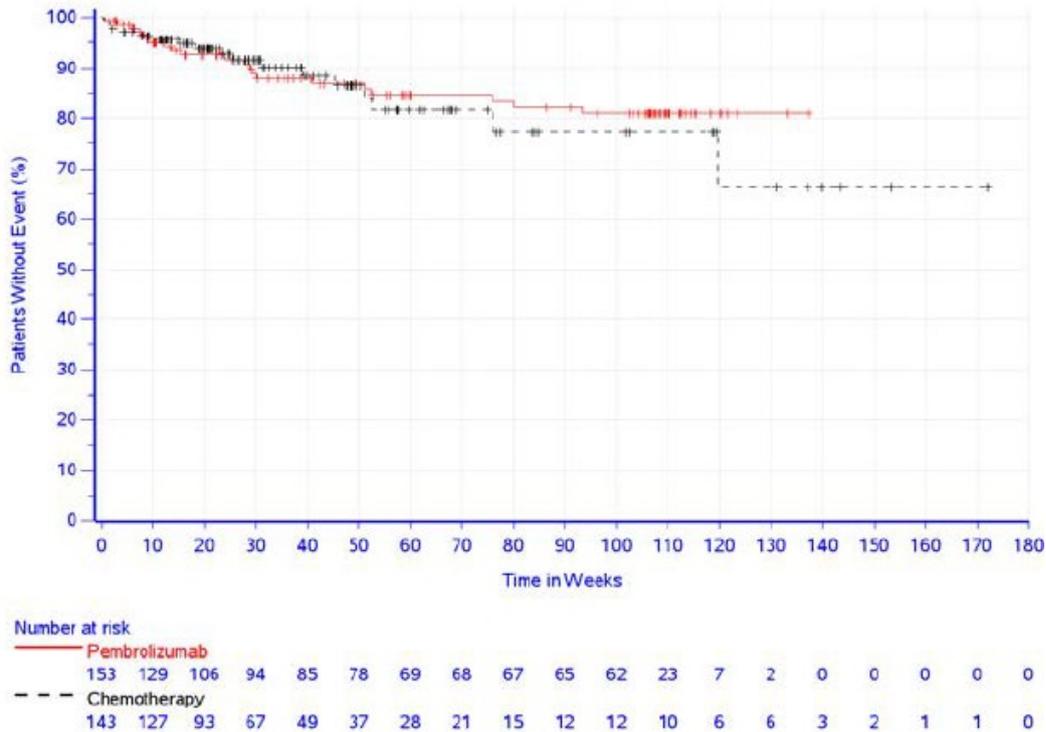


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

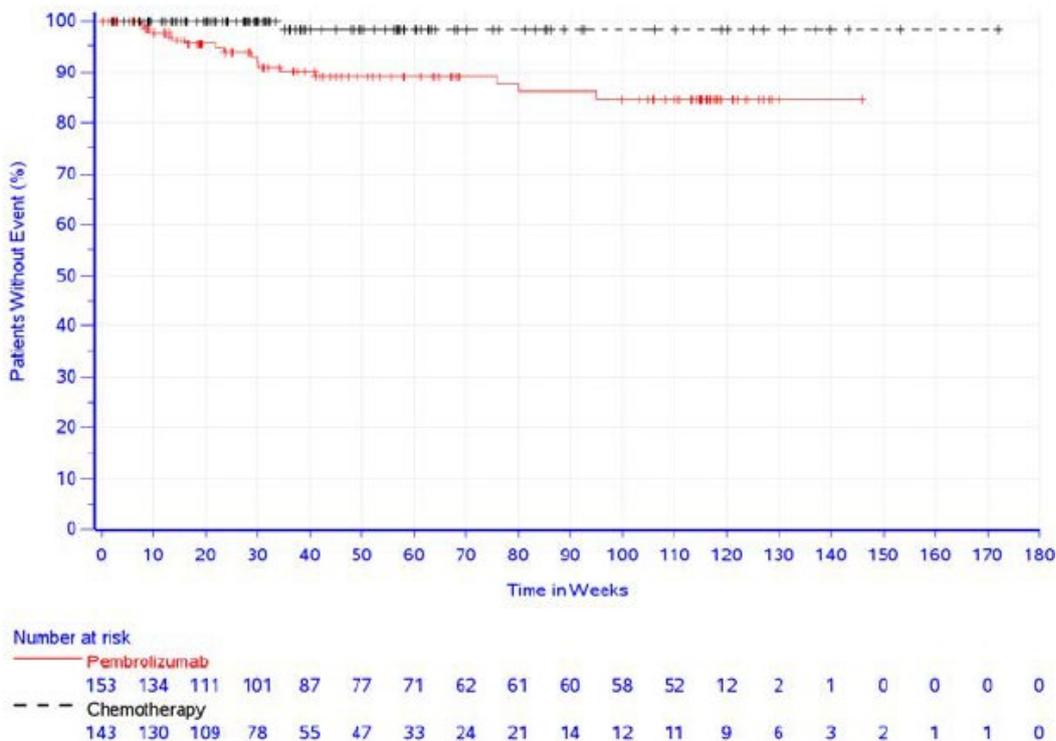


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

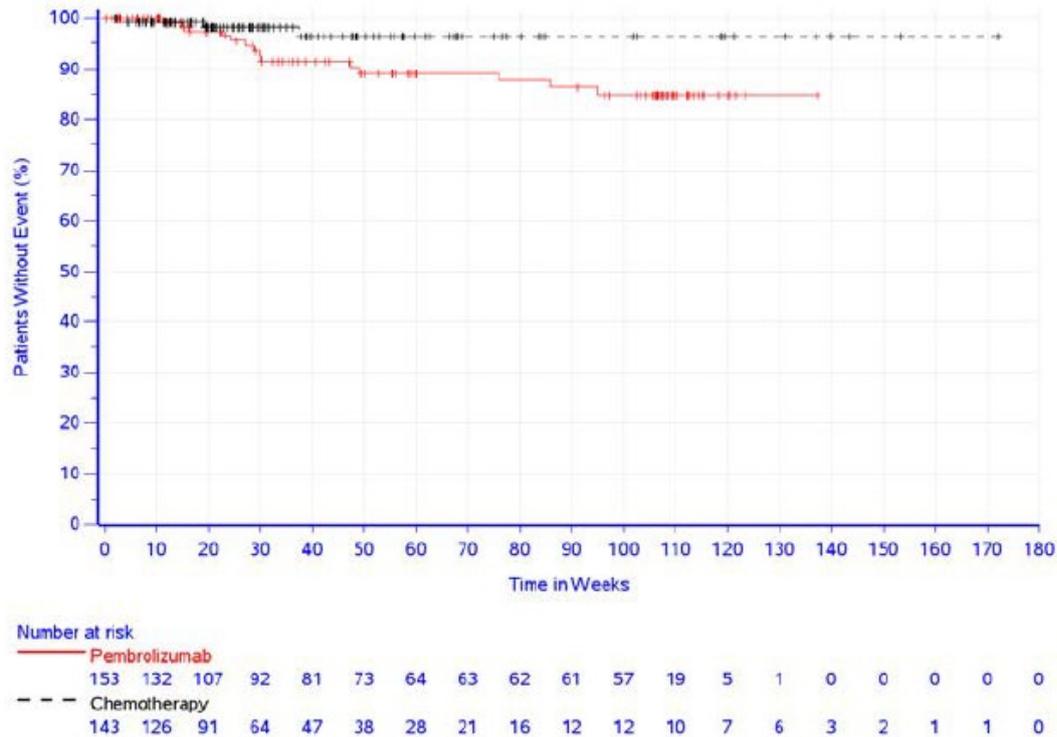


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

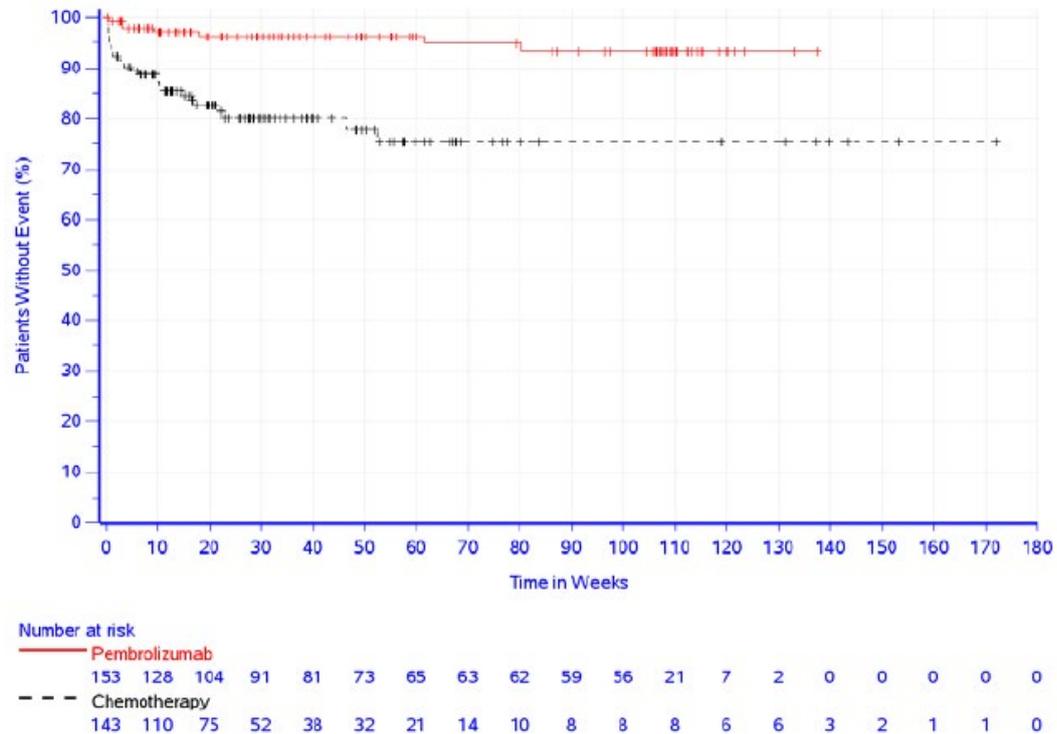


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schleimhautentzündung (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

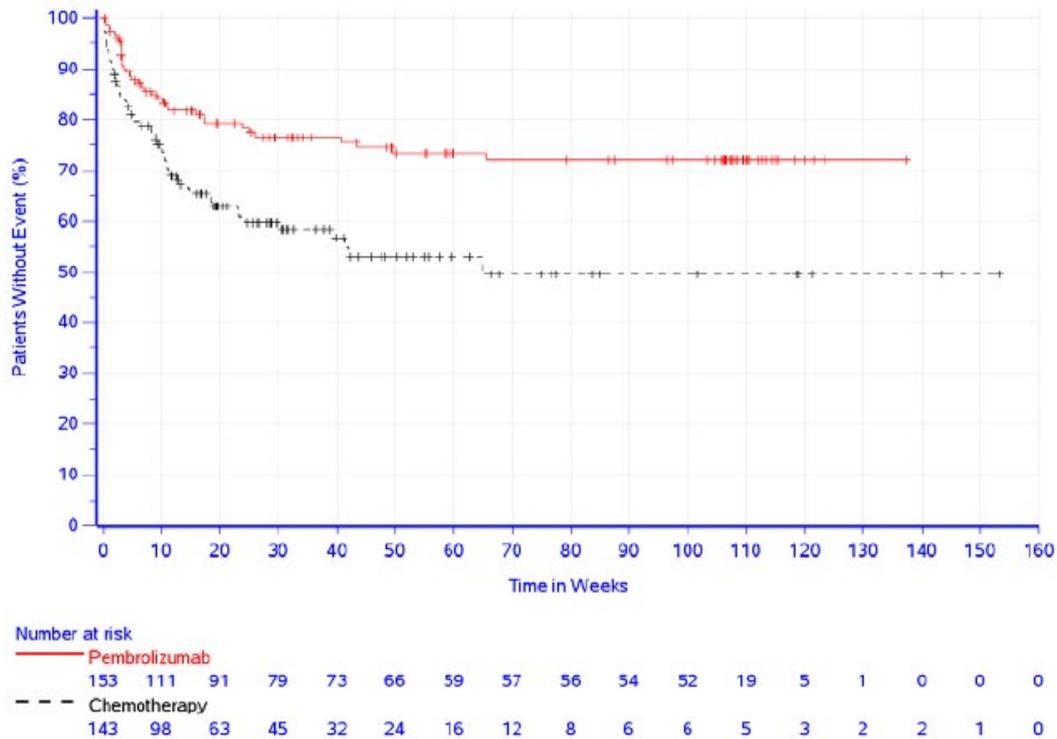


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

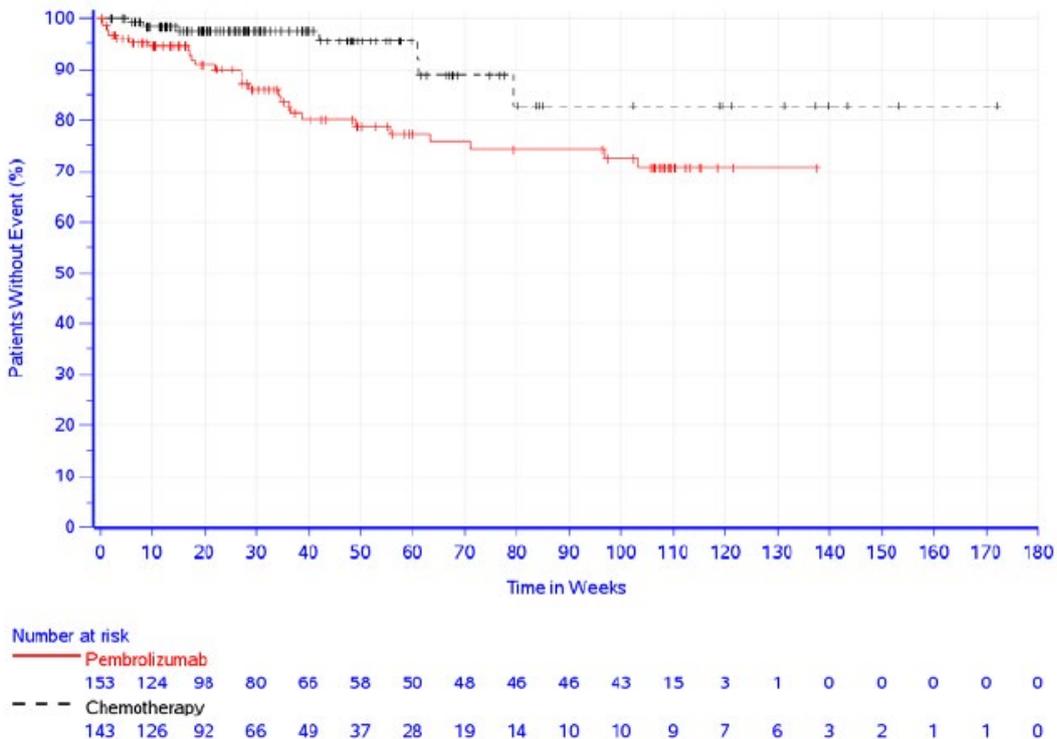


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

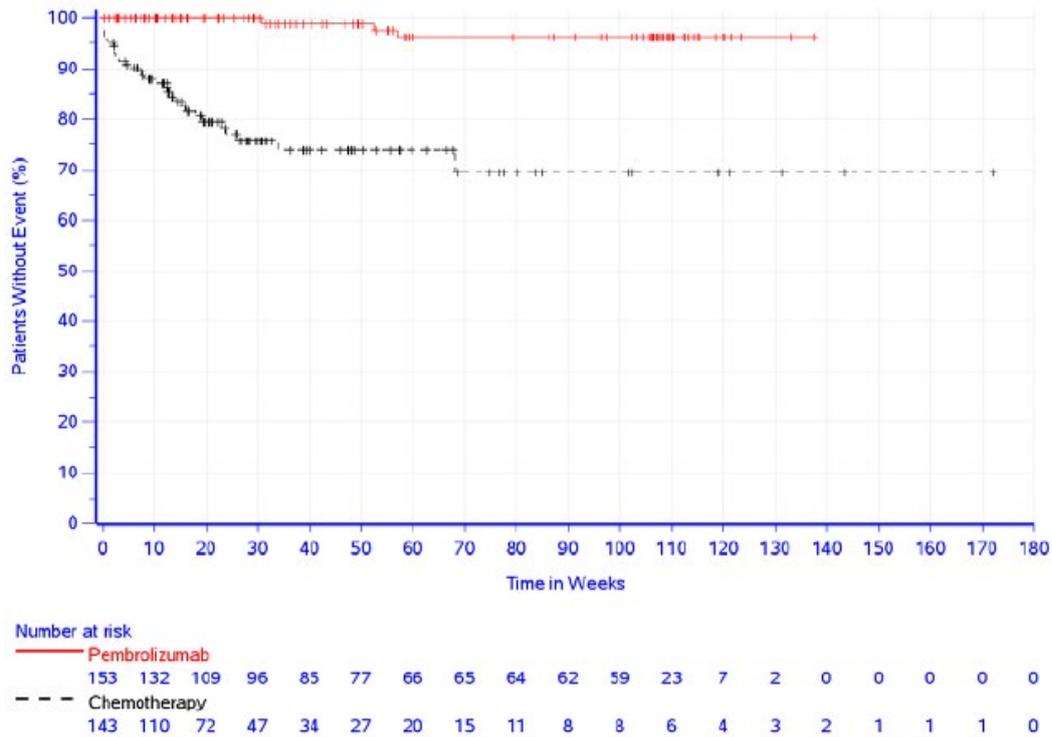


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

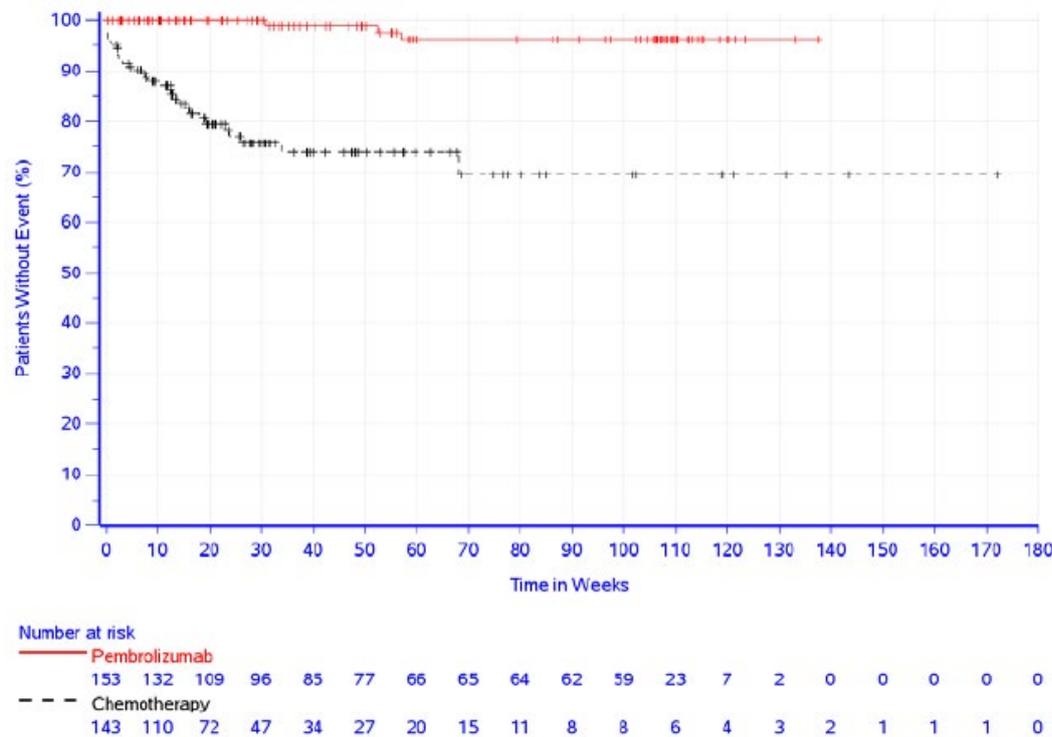


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere sensorische Neuropathie (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

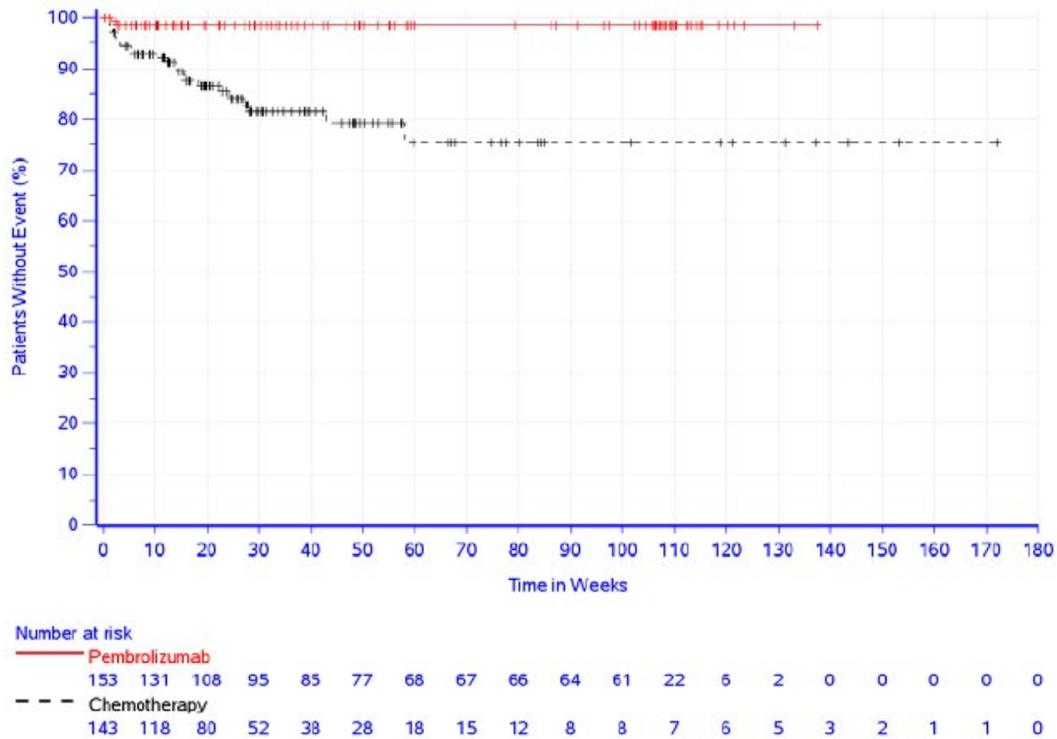


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Epistaxis (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

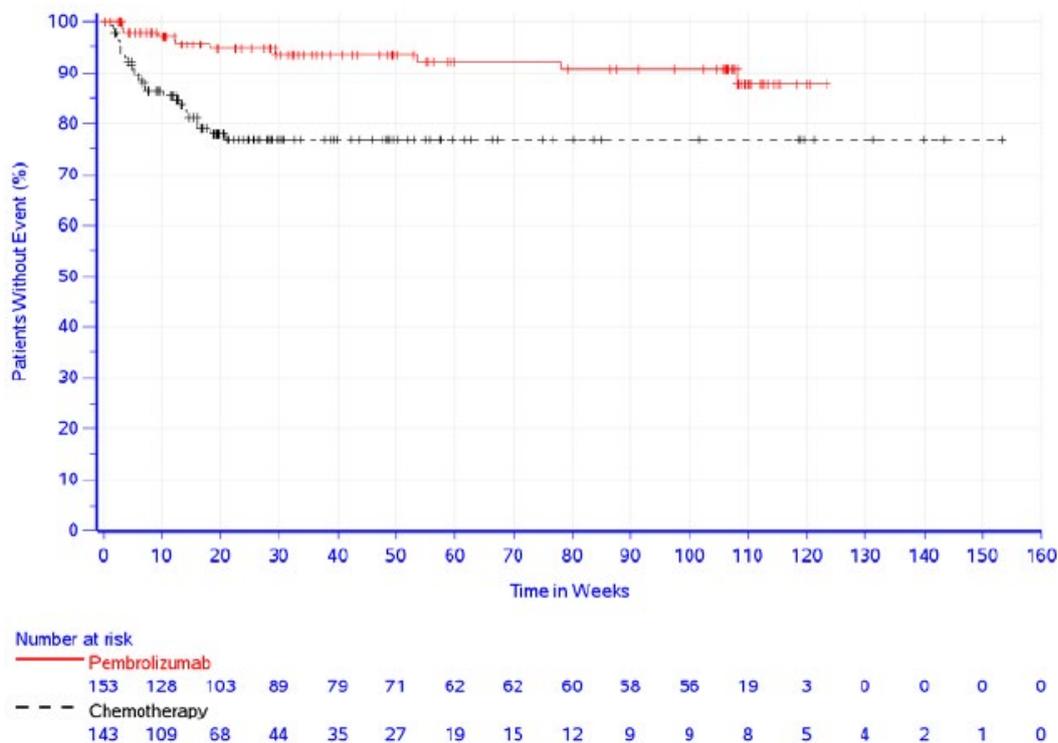


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

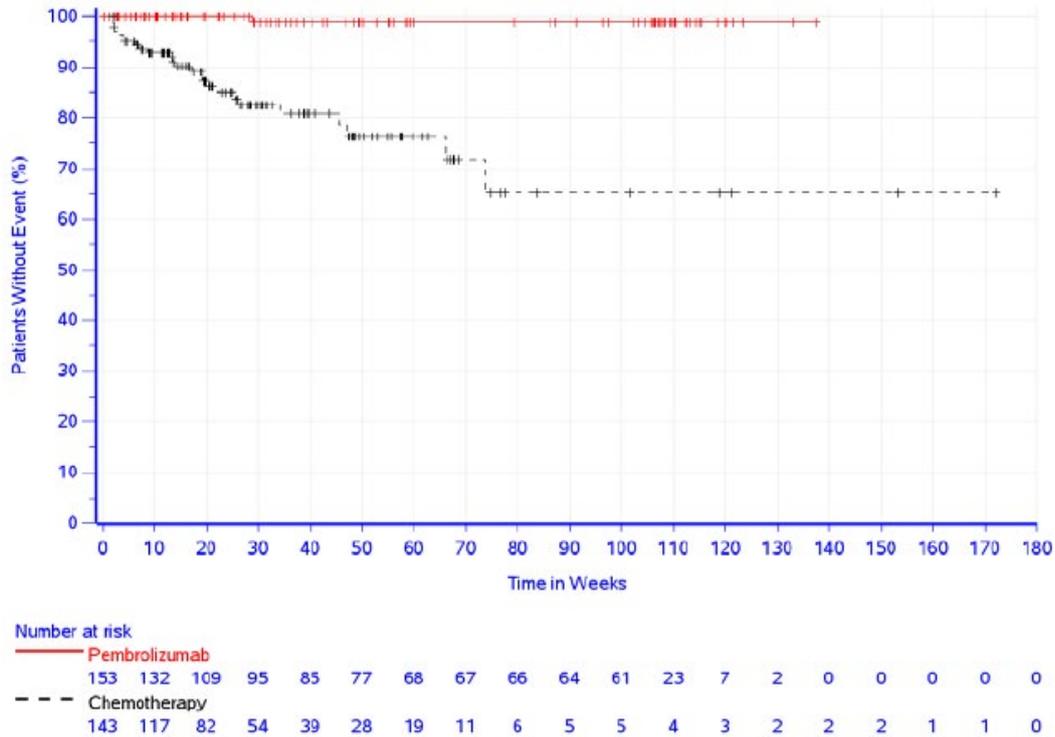


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt palmar-plantares Erythroedem (PT, UEs, Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

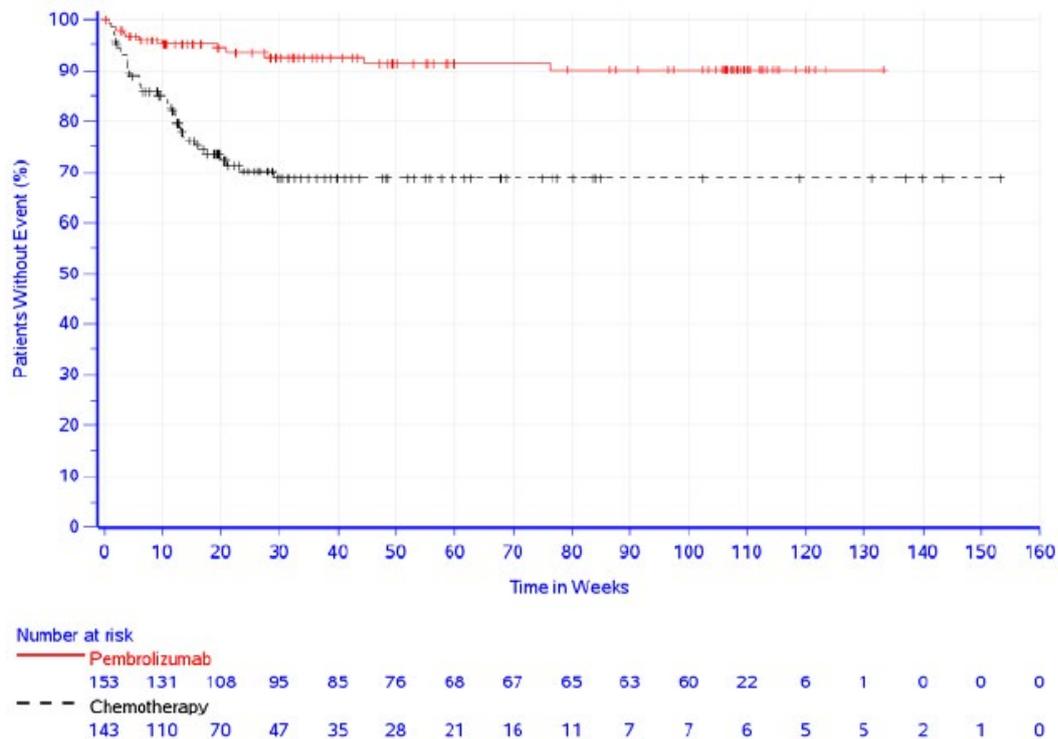


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

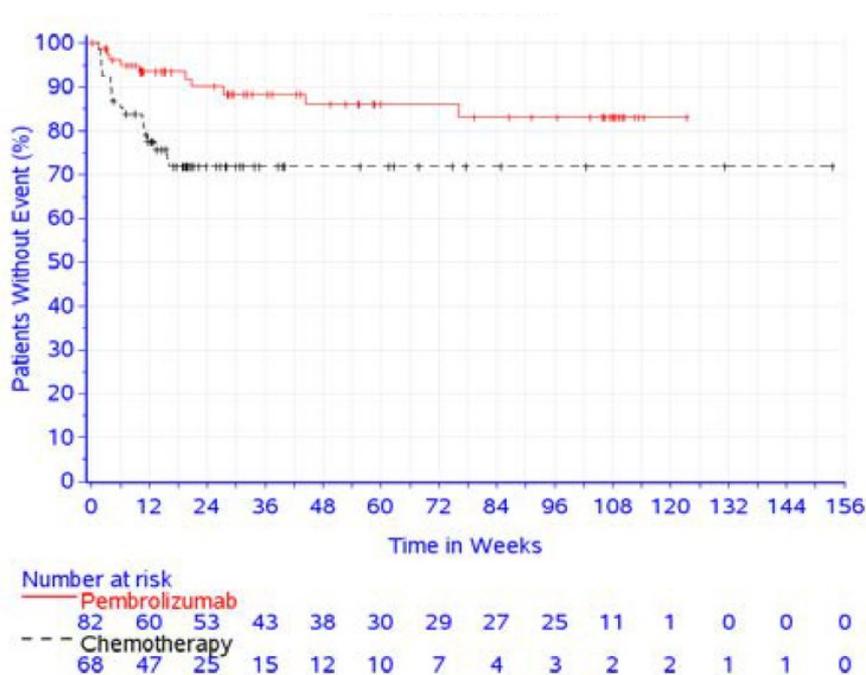


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe der Frauen zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

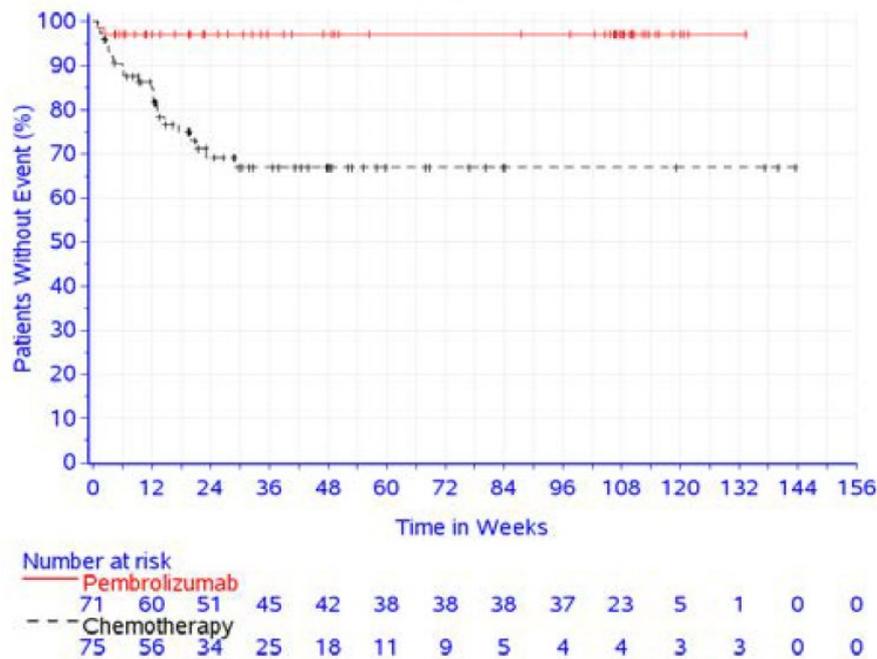


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe der Männer zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

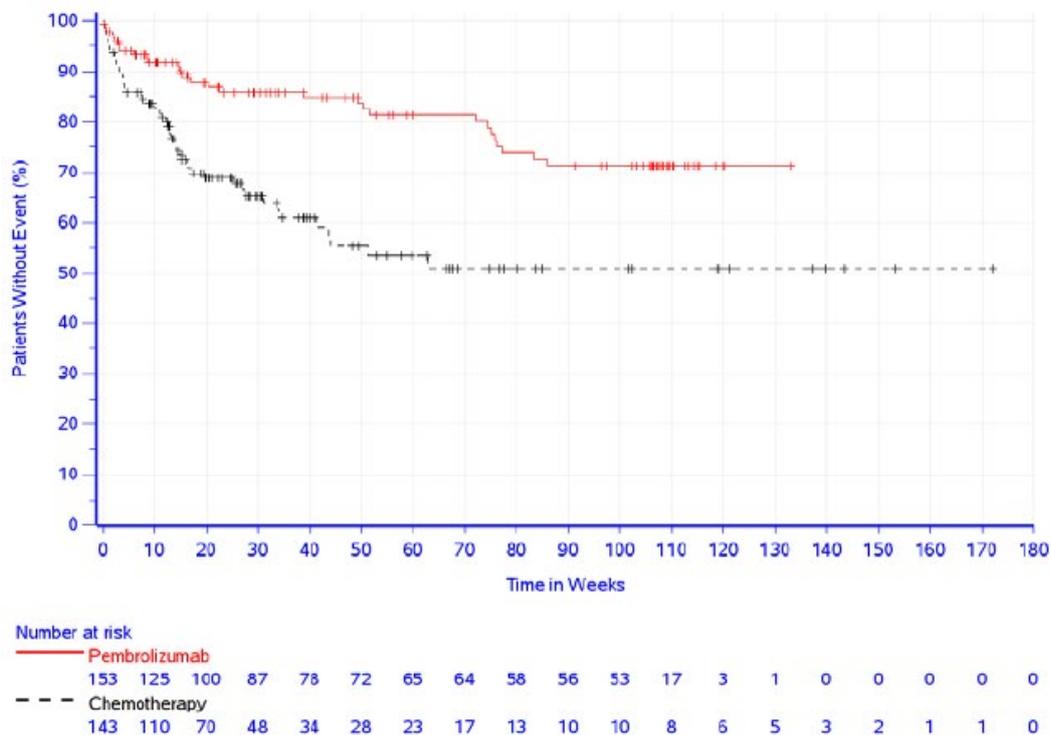


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

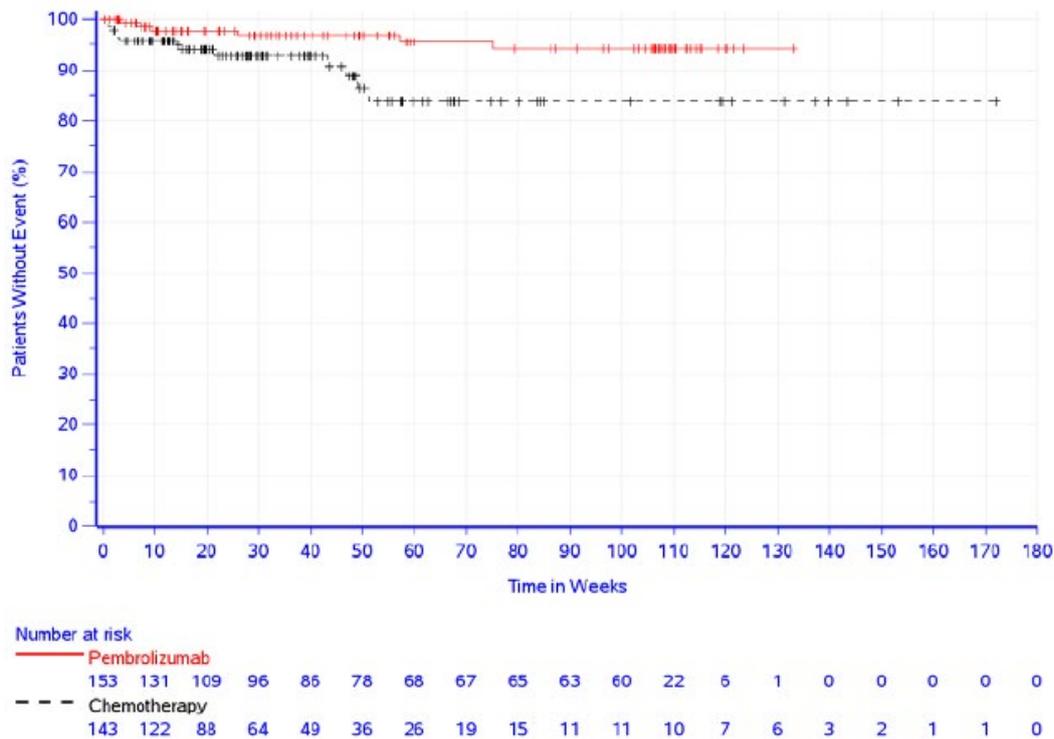


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erschöpfung (PT, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

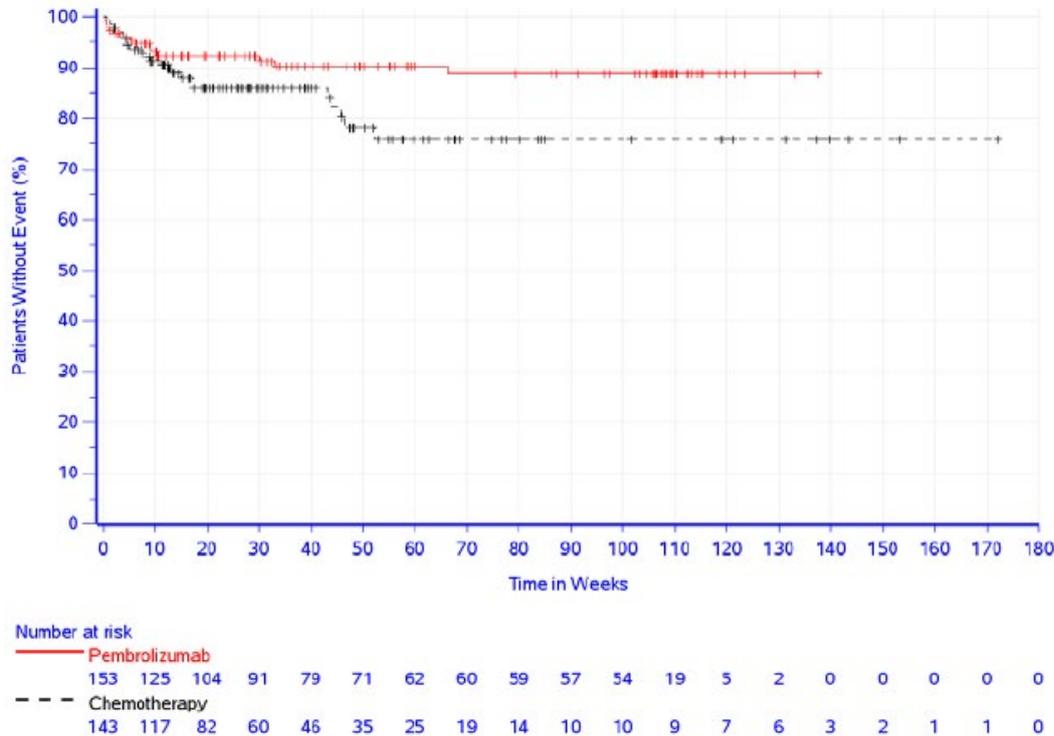


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

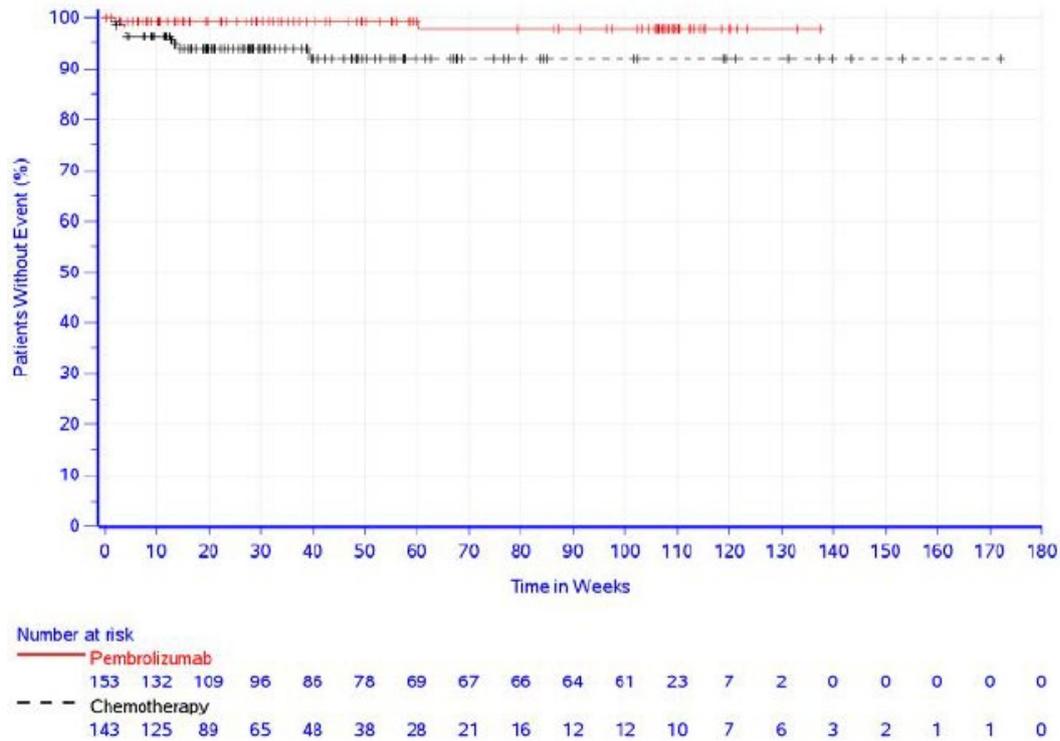


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Studie KEYNOTE 177, Datenschnitt vom 19.02.2020)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapie ^b ± Bevacizumab oder Cetuximab N = 143
KEYNOTE 177		
Gesamtrate UEs	149 (97,4)	142 (99,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (22,2)	63 (44,1)
Anaemie	27 (17,6)	32 (22,4)
Neutropenie	3 (2,0)	30 (21,0)
Herzerkrankungen	12 (7,8)	13 (9,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12 (7,8)	7 (4,9)
Endokrine Erkrankungen	28 (18,3)	3 (2,1)
Hypothyreose	19 (12,4)	3 (2,1)
Augenerkrankungen	32 (20,9)	19 (13,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	120 (78,4)	134 (93,7)
Abdominalschmerz	37 (24,2)	42 (29,4)
Schmerzen Oberbauch	20 (13,1)	11 (7,7)
Verstopfung	26 (17,0)	45 (31,5)
Diarrhoe	68 (44,4)	89 (62,2)
Mundtrockenheit	17 (11,1)	9 (6,3)
Dyspepsie	9 (5,9)	16 (11,2)
Haemorrhoiden	2 (1,3)	10 (7,0)
Uebelkeit	47 (30,7)	85 (59,4)
Stomatitis	10 (6,5)	43 (30,1)
Erbrechen	33 (21,6)	53 (37,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	106 (69,3)	127 (88,8)
Asthenie	19 (12,4)	31 (21,7)
Erschöpfung	58 (37,9)	72 (50,3)
Grippeähnliche Erkrankung	14 (9,2)	4 (2,8)
Unwohlsein	10 (6,5)	7 (4,9)
Schleimhautentzündung	7 (4,6)	27 (18,9)
Oedem peripher	18 (11,8)	12 (8,4)
Fieber	28 (18,3)	20 (14,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	94 (61,4)	83 (58,0)
Nasopharyngitis	20 (13,1)	10 (7,0)
Infektion der oberen Atemwege	16 (10,5)	8 (5,6)
Harnwegsinfektion	14 (9,2)	16 (11,2)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapie ^b ± Bevacizumab oder Cetuximab N = 143
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	30 (19,6)	34 (23,8)
Sturz	11 (7,2)	5 (3,5)
Untersuchungen	54 (35,3)	69 (48,3)
Alaninaminotransferase erhöht	22 (14,4)	16 (11,2)
Aspartataminotransferase erhöht	24 (15,7)	12 (8,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	22 (14,4)	6 (4,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,3)	33 (23,1)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (1,3)	10 (7,0)
Gewicht erniedrigt	7 (4,6)	17 (11,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,7)	17 (11,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	72 (47,1)	83 (58,0)
Appetit vermindert	36 (23,5)	58 (40,6)
Dehydratation	11 (7,2)	11 (7,7)
Hypokaliaemie	13 (8,5)	24 (16,8)
Hyponatriaemie	11 (7,2)	7 (4,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	76 (49,7)	60 (42,0)
Arthralgie	28 (18,3)	7 (4,9)
Rueckenschmerzen	26 (17,0)	24 (16,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (6,5)	5 (3,5)
Myalgie	8 (5,2)	12 (8,4)
Schmerz in einer Extremität	18 (11,8)	11 (7,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	12 (7,8)	10 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems	51 (33,3)	101 (70,6)
Schwindelgefühl	24 (15,7)	27 (18,9)
Dysgeusie	4 (2,6)	13 (9,1)
Kopfschmerzen	21 (13,7)	22 (15,4)
Periphere Neuropathie	1 (0,7)	27 (18,9)
Periphere sensorische Neuropathie	3 (2,0)	31 (21,7)
Psychiatrische Erkrankungen	29 (19,0)	25 (17,5)
Schlaflosigkeit	12 (7,8)	10 (7,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (17,6)	26 (18,2)
Proteinurie	5 (3,3)	10 (7,0)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapie ^b ± Bevacizumab oder Cetuximab N = 143
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (6,5)	7 (4,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	70 (45,8)	75 (52,4)
Husten	26 (17,0)	23 (16,1)
Dyspnoe	21 (13,7)	15 (10,5)
Epistaxis	2 (1,3)	23 (16,1)
Rhinorrhoe	9 (5,9)	12 (8,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	84 (54,9)	80 (55,9)
Alopezie	11 (7,2)	29 (20,3)
Trockene Haut	19 (12,4)	13 (9,1)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	1 (0,7)	25 (17,5)
Juckreiz	25 (16,3)	12 (8,4)
Ausschlag	20 (13,1)	16 (11,2)
Gefäßerkrankungen	31 (20,3)	42 (29,4)
Hypertonie	19 (12,4)	16 (11,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. mFOLFOX6 oder FOLFIRI c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^b \pm Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapie ^b \pm Bevacizumab oder Cetuximab N = 143
KEYNOTE 177		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	86 (56,2)	111 (77,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (7,8)	39 (27,3)
Anaemie	8 (5,2)	15 (10,5)
Neutropenie	0 (0,0)	22 (15,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (20,3)	52 (36,4)
Abdominalschmerz	8 (5,2)	8 (5,6)
Diarrhoe	9 (5,9)	16 (11,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (7,8)	25 (17,5)
Erschöpfung	6 (3,9)	13 (9,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (9,2)	23 (16,1)
Untersuchungen	18 (11,8)	32 (22,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	24 (16,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (12,4)	24 (16,8)
Hypokaliaemie	2 (1,3)	9 (6,3)
Hyponatriaemie	8 (5,2)	4 (2,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	8 (5,2)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (3,9)	8 (5,6)
Gefäßerkrankungen	12 (7,8)	18 (12,6)
Hypertonie	11 (7,2)	7 (4,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. mFOLFOX6 oder FOLFIRI		
c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapie ^b ± Bevacizumab oder Cetuximab N = 143
KEYNOTE 177		
Gesamtrate SUEs	62 (40,5)	75 (52,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,0)	11 (7,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (15,7)	33 (23,1)
Diarrhoe	4 (2,6)	9 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (3,3)	9 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (7,8)	18 (12,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (2,6)	10 (7,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	8 (5,2)	3 (2,1)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. mFOLFOX6 oder FOLFIRI c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab N = 143
KEYNOTE 177		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	21 (13,7)	17 (11,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (0,7)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,7)
Herzerkrankungen	0 (0,0)	3 (2,1)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,7)
Herzstillstand	0 (0,0)	1 (0,7)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,7)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (3,3)	4 (2,8)
Autoimmune Kolitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Kolitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (0,7)
Duodenalperforation	1 (0,7)	0 (0,0)
Darmperforation	0 (0,0)	1 (0,7)
Stomatitis	0 (0,0)	1 (0,7)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)	4 (2,8)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,7)
Todesfall	1 (0,7)	0 (0,0)
Erschöpfung	0 (0,0)	1 (0,7)
Oedem peripher	0 (0,0)	1 (0,7)
Fieber	0 (0,0)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (2,6)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Hepatitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Abdominalsepsis	1 (0,7)	0 (0,0)
Untersuchungen	3 (2,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (1,3)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,7)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Schlechtes Gedeihen	1 (0,7)	0 (0,0)

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab N = 143
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0,0)	2 (1,4)
Krebsschmerzen	0 (0,0)	1 (0,7)
Neubildung des Rektums	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	2 (1,4)
Aphasie	0 (0,0)	1 (0,7)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Delirium	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,3)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,7)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,7)	1 (0,7)
Pneumonitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,7)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,7)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,7)
Aortendissektion	0 (0,0)	1 (0,7)
<p>a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang C Dokumentation der Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(pembrolizumab OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) AND (Colorectal Neoplasm OR CRC)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(colon* OR rectal* OR colorectal* OR CRC) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
pembrolizumab AND colorectal OR pembrolizumab AND rectal OR pembrolizumab AND CRC OR pembrolizumab AND colon OR mk-3475 AND colorectal OR mk-3475 AND rectal OR mk-3475 AND CRC OR mk-3475 AND colon OR mk3475 AND colorectal OR mk3475 AND rectal OR mk3475 AND CRC OR mk3475 AND colon OR mk 3475 AND colorectal OR mk 3475 AND rectal OR mk 3475 AND CRC OR mk 3475 AND colon OR sch-900475 AND colorectal OR sch-900475 AND rectal OR sch-900475 AND CRC OR sch-900475 AND colon OR sch900475 AND colorectal OR sch900475 AND rectal OR sch900475 AND CRC OR sch900475 AND colon OR sch 900475 AND colorectal OR sch 900475 AND rectal OR sch 900475 AND CRC OR sch 900475 AND colon

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Maria Hass, Deutsche ILCO e. V – Bundesverband	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?