

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 Kolonkarzinom, 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 Kolonkarzinoms 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 Prüffarzt 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 oder ▪ Capecitabin ± Bevacizumab oder ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab oder ▪ 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.