

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR; nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie ^b	<p>patientenindividuelle Therapie^c in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-VEGF und Anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab^d ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab ▪ Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab ▪ Capecitabin ± Bevacizumab ▪ Irinotecan als Monotherapie ▪ Panitumumab als Monotherapie^d ▪ Cetuximab als Monotherapie^d ▪ Trifluridin/Tipiracil ▪ Irinotecan + Cetuximab^d ▪ Encorafenib + Cetuximab^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt. c. Auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie sollte eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen. d. nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp e. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; VEGF: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p>	

Der pU folgt zunächst der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für seine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen teilt der pU in die 2 folgenden Fragestellungen auf:

- Patientinnen und Patienten nach 1 vorherigen systemischen Therapie (Teilpopulation A1 gemäß pU, nachfolgend als Fragestellung A1 des pU bezeichnet) und
- Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2 gemäß pU, nachfolgend als Fragestellung A2 des pU bezeichnet).

Für diese Fragestellungen wählt der pU jeweils bestimmte Therapieoptionen aus, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie vom G-BA benannt werden:

- Fragestellung A1 des pU: Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-vaskulär-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)- oder Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Substanzen
- Fragestellung A2 des pU: Trifluridin/Tipiracil

Die Aufteilung des pU in 2 Fragestellungen und die damit einhergehende Einschränkung der Informationsbeschaffung auf die von ihm ausgewählten Therapieoptionen ist nicht adäquat. Die Bewertung wird auf Basis der Fragestellung des G-BA gegenüber der hierfür festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Vorgehen des pU – Informationsbeschaffung unvollständig

Da der pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Dabei führt er eine getrennte Suche entsprechend seiner Fragestellungen für Patientinnen und Patienten nach 1 vorherigen systemischen Therapie (Fragestellung A1 des pU) und für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (Fragestellung A2 des pU) durch. Für seine Fragestellung A1 sucht der pU auf der Vergleichsseite ausschließlich nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen, für seine Fragestellung A2 beschränkt der pU die Suche auf der Vergleichsseite auf Studien mit Trifluridin/Tipiracil. Die Informationsbeschaffung des pU ist somit bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung unvollständig.

Das Vorgehen des pU führt für seine Fragestellung A1 dazu, dass insbesondere Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand bzw. für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, nicht berücksichtigt werden. Für seine Fragestellung A2 schränkt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Trifluridin/Tipiracil ein. Die S3-Leitlinie empfiehlt Trifluridin/Tipiracil bei Patientinnen und Patienten, welche alle verfügbaren Chemotherapien / Antikörpertherapien durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind. Es ist davon auszugehen, dass im Anwendungsgebiet in der Drittlinie ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten noch nicht austherapiert und deshalb eine Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf ausschließlich Trifluridin/Tipiracil ab der Drittlinie nicht adäquat ist.

Vom pU vorgelegte Daten – weitere Gründe für die fehlende Eignung für die Nutzenbewertung

Ungeachtet der grundsätzlich fehlenden Eignung der vom pU vorgelegten Daten, die weder die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren noch auf einer vollständigen

Informationsbeschaffung basieren, handelt es sich bei den vom pU vorgelegten Daten um Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar.

Bei Fragestellung A1 des pU liegt kein Effekt vor, für den nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt, bei Fragestellung A2 des pU wurde das zulassungsbegründende und prognostische Kriterium MSI-H bzw. dMMR nur auf der Interventions-, nicht jedoch auf der Vergleichsseite berücksichtigt.

Die vorgelegten Daten sind damit insgesamt nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, 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

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR; nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie ^b	patientenindividuelle Therapie ^c in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-VEGF und Anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab^d ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab ▪ Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab ▪ Capecitabin ± Bevacizumab ▪ Irinotecan als Monotherapie ▪ Panitumumab als Monotherapie^d ▪ Cetuximab als Monotherapie^d ▪ Trifluridin/Tipiracil ▪ Irinotecan + Cetuximab^d ▪ Encorafenib + Cetuximab^e 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.</p> <p>c. Auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie sollte eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; VEGF: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.