



IQWiG-Berichte – Nr. 1438

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

Dossierbewertung

Auftrag: A22-75
Version: 1.0
Stand: 24.10.2022

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

25.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-75

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Nadia Abu Rajab
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Claudia Kapp
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Pembrolizumab, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Pembrolizumab, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Pembrolizumab ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

1.2 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 25.07.2022 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 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
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.18
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.19
I 6 Literatur	I.20
I Anhang A Suchstrategien	I.22
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.23

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.6
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.10
Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.19

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VEGF	vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 (siehe Kapitel I 3). 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 01.06.2022)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 02.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 02.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 17.05.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.05.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.08.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Vorgehen des pU – Informationsbeschaffung unvollständig

Da der pU keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Dabei führt er eine getrennte Suche entsprechend seiner Fragestellungen (siehe Kapitel I 2) 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.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da hierdurch für die Fragestellung A1 des pU nur 6 und für die Fragestellung A2 des pU nur 1 der 12 vom G-BA genannten Optionen berücksichtigt werden. Eine vollständige Recherche der vorliegenden Evidenz zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive aller vom G-BA benannten Optionen der patientenindividuellen Therapie (siehe Tabelle 4) für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet fehlt. Die Informationsbeschaffung des pU ist somit bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung unvollständig.

Für seine Fragestellung A1 schränkt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die aus seiner Sicht gängigen Therapieregime bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortherapie ein (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen) [1,2]. Dieses Vorgehen 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. Dies sind beispielsweise gemäß S3-Leitlinie zum Kolorektalkarzinom Anti-EGFR-Monotherapien [1] wie Panitumumab oder Cetuximab, die auch Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA darstellen (siehe Tabelle 4). Für seine Fragestellung A2 schränkt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Trifluridin/Tipiracil ein. Gemäß Fachinformation wird Trifluridin/Tipiracil eingesetzt bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für diese nicht geeignet sind [3]. Die S3-Leitlinie empfiehlt Trifluridin/Tipiracil bei Patientinnen und Patienten, welche alle verfügbaren Chemotherapien / Antikörpertherapien durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind [1]. Es ist davon auszugehen, dass im Anwendungsgebiet in der Drittlinie ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten noch nicht austherapiert ist, weshalb eine Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf ausschließlich Trifluridin/Tipiracil ab der Drittlinie nicht adäquat ist.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren (siehe Kapitel I 2). Die Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen, da sie weder die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren noch auf einer vollständigen Informationsbeschaffung basieren.

Weitere Mängel der Informationsbeschaffung

Der pU gibt an, den MSI-H/dMMR-Status bei der Selektion von Studien nicht zu berücksichtigen, falls er keine geeignete Studie unter Berücksichtigung des MSI-H/dMMR-Status identifiziert. Den MSI-H/dMMR-Status bei der Studienselektion nicht zu berücksichtigen, ist nicht sachgerecht, da gemäß Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR bewertet wird. Patientinnen und Patienten, deren Tumore weder MSI-H noch dMMR aufweisen, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst. Durch das Vorgehen schließt der pU für seine Fragestellung A2 auf der Vergleichsseite Studien ohne Berücksichtigung des MSI-H/dMMR-Status ein (siehe nachfolgender Abschnitt).

Darüber hinaus gibt der pU an, dass er, sollten bei der Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mehrere Studien unterschiedlichen Evidenzgrades als relevant identifiziert werden, nur die Studien des höchsten vorliegenden Evidenzgrades berücksichtigt. Bei einem Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht. So sind bei Vergleichen einzelner Arme beispielsweise 1-armige Studien potenziell genauso relevant wie einzelne Arme aus RCTs.

Ungeachtet der grundsätzlich fehlenden Eignung sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung auch aus weiteren Gründen nicht geeignet. Dies wird nachfolgend beschrieben.

Vom pU vorgelegte Daten

Fragestellung A1 des pU: Vergleich einzelner Arme der Studie KEYNOTE-164 und der retrospektiven Studie Tougeron 2020

Der pU legt für seine Fragestellung A1 (Patientinnen und Patienten nach 1 vorherigen systemischen Therapie) einen Vergleich einzelner Arme zwischen Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-164 [4-7]) und einer Chemotherapie (Publikation Tougeron 2020 [8]) ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Neben Ergebnissen des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien legt der pU zusätzlich nicht vergleichende Ergebnisse der Studie KEYNOTE-164 vor.

Die Studie KEYNOTE-164 ist eine 1-armige und in 2 Kohorten durchgeführte Studie zu Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR. Die Patientinnen und Patienten mussten bei Studieneinschluss bereits mit Standardtherapieregimen behandelt worden sein. Für Kohorte A waren dies Patientinnen und Patienten, die mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan, für Kohorte B Patientinnen und Patienten, die mit mindestens 1 systemischen Standardtherapie (Fluoropyrimidin + Oxaliplatin oder Irinotecan ± monoklonale Anti-VEGF/EGFR-Antikörper) vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 124 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Der pU zieht für den Vergleich einzelner Arme eine Teilpopulation mit 30 Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen systemischen Therapie heran. Pembrolizumab wurde entsprechend der Fachinformation dosiert [9]. Es liegen mehrere Studienberichte für Interimsanalysen vor. Der pU zieht für seine Fragestellungen A1 und A2 den Datenschnitt der finalen Analyse vom 19.02.2021 heran. Für diesen Datenschnitt, der auch Grundlage für die Zulassung war [10], liegen Ergebnisse in einem verkürzten Studienbericht vor.

Bei der Studie Tougeron 2020 handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR. Die Analyse schließt Patientinnen und Patienten ein, die im Zeitraum von 2007 bis 2017 eine entsprechende Diagnose erhalten haben. Der pU zieht für den Vergleich einzelner Arme Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie ± einer zielgerichteten Therapie in der

Zweitlinie (N = 136) heran. Diese Patientinnen und Patienten erhielten als Chemotherapie in der Zweitlinie Irinotecan (n = 89; 65 %), Oxaliplatin (n = 33; 24 %) und andere Therapien (n = 8; 6 %); für 6 Patientinnen und Patienten liegt keine Angabe vor. Darüber hinaus erhielten 103 (76 %) Patientinnen und Patienten eine zielgerichtete Therapie (Anti-VEGF, Anti-EGFR oder Regorafenib). Angaben zur Dosierung der Medikation liegen nicht vor [8].

Unabhängig von der grundsätzlich fehlenden Eignung der vorgelegten Daten, die weder die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren noch auf einer vollständigen Informationsbeschaffung basieren, handelt es sich bei den Vergleichen einzelner Arme um Vergleiche ohne Brückenkomparator. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar [11]. Darüber hinaus liegt kein Effekt für das Gesamtüberleben vor, für den in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt. Zudem liegen keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen vor, sodass eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich ist.

Fragestellung A2 des pU: Vergleich einzelner Arme der Studie KEYNOTE-164 und der Studien RECURSE und TERRA

Der pU legt für seine Fragestellung A2 (Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien) einen Vergleich einzelner Arme zwischen Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-164) und Trifluridin/Tipiracil (Studien RECURSE [12-15] und TERRA [14-16]) für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) vor. Auf der Interventionsseite zieht der pU die Teilpopulation der Studie KEYNOTE-164 der Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien heran (94 Patientinnen und Patienten). Da er auf der Vergleichsseite keine Studien unter Berücksichtigung des MSI-H/dMMR-Status identifiziert, sucht der pU nach Studien ohne Berücksichtigung des MSI-H/dMMR-Status. Dadurch identifiziert er die RCTs RECURSE und TERRA, aus denen er jeweils den Trifluridin/Tipiracil-Arm für einen Vergleich einzelner Arme heranzieht.

Die Studien RECURSE und TERRA sind doppelblinde RCTs zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + Best supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC. Beide Studien sind in der Nutzenbewertung A20-35 zu Trifluridin/Tipiracil bei vorbehandelten metastasierten Kolorektalkarzinom ausführlich beschrieben [14]. Eingeschlossen wurden in beide Studien erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit mindestens 2 vorhergehenden Standardtherapieregimen für das metastasierte Stadium. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status fehlen in beiden Studien. Bei einem Anteil der Tumore mit MSI-H/dMMR von ca. 6,3 bis 9,7 % beim metastasierten Kolorektalkarzinom (siehe Abschnitte II.1.3.1 und II.1.3.2) ist anzunehmen, dass ein ähnlich geringer Anteil der Patientinnen und Patienten in den Studien RECURSE bzw. TERRA das entsprechende Merkmal aufweist. Insgesamt wurden 800 Patientinnen und Patienten in der Studie RECURSE und 406 Patientinnen und Patienten in der Studie TERRA im Verhältnis 2:1

zufällig einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (534 bzw. 271 Patientinnen und Patienten in Studie RECURSE bzw. TERRA) oder Placebo + BSC (266 bzw. 135 Patientinnen und Patienten in Studie RECURSE bzw. TERRA) zugeteilt. Der pU zieht für den Vergleich einzelner Arme alle Patientinnen und Patienten des Trifluridin/Tipiracil-Arms der Studie RECURSE (N = 534) und eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten des Trifluridin/Tipiracil-Arms der Studie TERRA, die gemäß pU des Bewertungsverfahrens Trifluridin/Tipiracil entsprechend der europäischen Zulassung vorbehandelt waren (N = 61), heran [14,15]. Trifluridin/Tipiracil wurde in beiden Studien entsprechend der Fachinformation dosiert [3].

Der pU legt einen Vergleich ohne Adjustierung und eine Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse jeweils ohne Brückenkomparator vor. Zusätzlich legt der pU nicht vergleichende Ergebnisse der Studie KEYNOTE-164 vor.

Die vom pU vorgelegten MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [11]. Darüber hinaus sind bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten durchgeführt werden [17]. Die MAIC-Analyse berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.

Unabhängig von der grundsätzlich fehlenden Eignung der vorgelegten Daten, die weder die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren noch auf einer vollständigen Informationsbeschaffung basieren, wird beim vorgelegten Vergleich einzelner Arme das zulassungsbegründende und gemäß S3-Leitlinie prognostische Kriterium MSI-H bzw. dMMR [1] nur auf der Interventions-, nicht jedoch auf der Vergleichsseite berücksichtigt. Damit ist die Population der Fragestellung auf der Vergleichsseite nicht abgebildet.

Davon unbenommen ist auch der vom pU vorgelegte Studienpool ohne Berücksichtigung des MSI-H/dMMR-Status unvollständig, da beispielsweise auf der Vergleichsseite die Studie TALLISUR [14,15,18] nicht berücksichtigt wurde. Die Studie TALLISUR ist eine nicht randomisierte vergleichende Studie zwischen Trifluridin/Tipiracil + BSC und BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die mit verfügbaren Therapien vorbehandelt oder für verfügbare Therapien nicht geeignet sind. Die Studie wurde aufgrund von Befristungsaufgaben des G-BA im Bewertungsverfahren Trifluridin/Tipiracil im Anwendungsgebiet vorbehandeltes metastasiertes Kolorektalkarzinom konzipiert und durchgeführt.

Zusammenfassung

Die vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Zum einen adressieren die Daten nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung und zum anderen ist die Informationsbeschaffung des pU bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden

Nutzenbewertung unvollständig. Unabhängig davon liegt bei den vom pU vorgelegten Vergleichen einzelner Arme verschiedener Studien bei Fragestellung A1 des pU 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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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	<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 	Zusatznutzen nicht belegt
<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>		

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis von Vergleichen einzelner Arme verschiedener Studien getrennt für Patientinnen und Patienten mit 1 bzw. mit mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

I 6 Literatur

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

1. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Langversion 2.1 [online]. 2019 [Zugriff: 20.09.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Kolonkarzinom; Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2022 [Zugriff: 20.09.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@pdf-latest?filename=kolonkarzinom.pdf>.
3. Servier Deutschland. Lonsurf [online]. 2020 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Merck Sharp & Dohme. A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164) [online]. [Zugriff: 29.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32.
5. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164) [online]. 2022 [Zugriff: 29.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198>
6. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol 2020; 38(1): 11-19. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.02107>.
7. Merck Sharp & Dohme. Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma; study KEYNOTE-164; clinical study report - synopsis [unveröffentlicht]. 2021.
8. Tougeron D, Sueur B, Zaanani A et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020; 147(1): 285-296. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32879>.
9. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

10. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
12. Taiho Oncology. Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies (RECOURSE) [online]. 2020 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607957>.
13. Taiho Oncology. Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies [online]. [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000109-66/GB>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Kolonrektalkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: http://www.iqwig.de/download/A20-35_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
15. Servier Deutschland. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/541/#dossier>.
16. Taiho Pharmaceutical. Study of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia (TERRA) [online]. 2020 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01955837>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
18. Weiss L, Karthaus M, Riera-Knorrenschild J et al. Efficacy, safety and quality-of-life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: results of the TALLISUR trial. ESMO Open 2022; 7(1): 100391. <https://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100391>.

I Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](colorectal neoplasm OR CRC) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)
(MSI OR MSI-H OR dMMR OR mismatch AND repair OR microsatellite AND instability OR lynch syndrome) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)

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 MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))
(MSI* OR dMMR OR (mismatch AND repair) OR (microsatellite AND instability) OR (lynch syndrom*) OR (predictive biomarker*)) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

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

Suchstrategie
(colorectal OR rectal OR CRC OR colon) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)
(MSI* OR dMMR OR (mismatch AND repair) OR (microsatellite AND instability) OR lynch syndrome OR predictive biomarker*) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)

I Anhang B 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® bei Erwachsenen beträgt 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.

Patienten sollten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden.

Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung. Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab-Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib) vor Beginn einer Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem MSI-H oder dMMR Endometriumkarzinom abwägen.

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 Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei irARs aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender irARs beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und

bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

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 chemotherapiebedingten 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, die mit KEYTRUDA® behandelt werden sowie deren Betreuungspersonen, 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 irARs zu ermöglichen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.17
II 2.2 Verbrauch	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.24
II 3 Literatur	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FOLFIRI	5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KRK	Kolorektalkarzinom
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
NEC	neuroendokrines Karzinom
NET	neuroendokriner Tumor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAS	Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
RKI	Robert Koch-Institut
TKK III	Tumorregister Kolorektales Karzinom
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Kolorektalkarzinom (KRK) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab. Demnach ist Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden KRK mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) bei Erwachsenen nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie angezeigt [1].

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt. Dies entspricht den Angaben des pU.

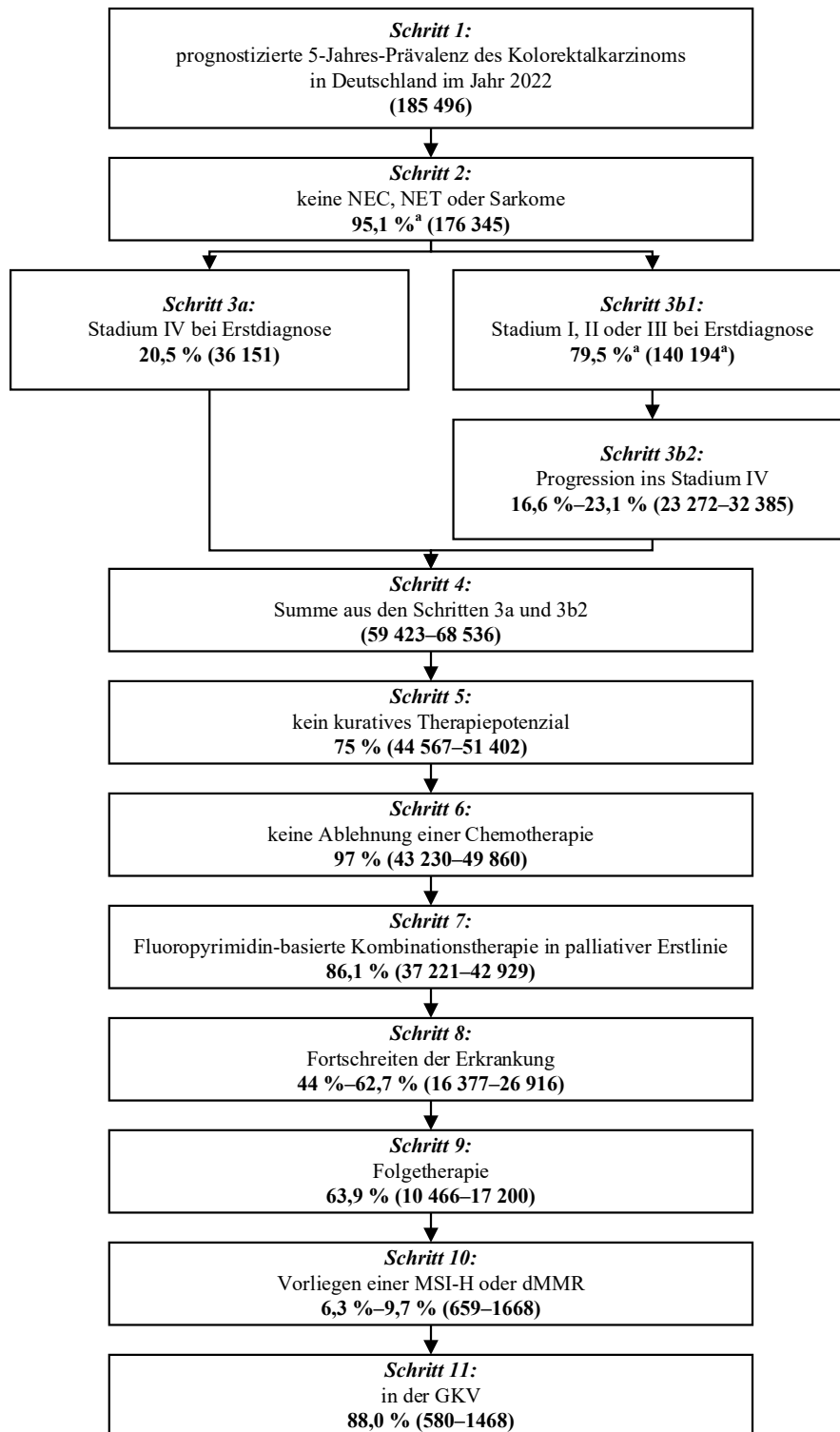
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge stellen Patientinnen und Patienten mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren aufgrund der Abgrenzung der zugrunde liegenden Tumormerkmale eine Gruppe dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie der Tumorerkrankung ausgerichtet sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente

Mikrosatelliten-Instabilität; NEC: neuroendokrines Karzinom; NET: neuroendokriner Tumor;

pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz des Kolorektalkarzinoms in Deutschland im Jahr 2022

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 21.12.2021 [2] für Frauen und Männer getrennt die zugehörige 5-Jahres-Prävalenz des KRK als rohe Rate pro 100 000 Einwohner in Deutschland für die Jahre 2014 bis 2018. 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 2014 bis 2018 mittels linearer Regression für das Jahr 2022 eine 5-Jahres-Prävalenz des KRK von 202,1 pro 100 000 Frauen und 242,4 pro 100 000 Männer in Deutschland.

Durch Multiplikation der Prävalenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2022 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit) vorausgerechneten Bevölkerungszahlen [3] prognostiziert der pU eine 5-Jahres-Prävalenz von 85 459 Patientinnen und 100 036 Patienten und somit in Summe eine Anzahl von 185 496 Patientinnen und Patienten mit KRK als 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland im Jahr 2022.

Schritt 2: keine NEC, NET oder Sarkome

Dem pU zufolge fallen neuroendokrine Karzinome (NEC), neuroendokrine Tumoren (NET) und Sarkome nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet.

Der pU zitiert insgesamt 3 Quellen mit Angaben zu NEC, NET bzw. Sarkomen in einzelnen deutschen Bundesländern [4-6]. Zu NEC entnimmt er der Quelle zum Krebsregister Baden-Württemberg [5] einen über die Jahre 2016 bis 2019 gemittelten Anteilswert von 3 % an Darmkrebs-Neuerkrankungen. Zu NET entnimmt der pU der Quelle zum Hessischen Krebsregister [4] einen für das Jahr 2016 angegebenen Anteilswert von 1,9 % an Darmkrebs-Neuerkrankungen. Zu Sarkomen berechnet der pU auf Basis einer Quelle zum Krebsregister Rheinland-Pfalz [6] einen Anteilswert von 0,03 % an Darmkrebs-Diagnosen im Jahr 2018. Der Summe dieser Anteilswerte entsprechend (4,9 %; eigene Berechnung, gerundet) geht der pU davon aus, dass die verbleibenden 95,1 % (eigene Berechnung, gerundet) der Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3a: 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) [7].

Einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2021 [8] entnimmt der pU, dass sich in den

Jahren 2017 bis 2018 bei Erstdiagnose 20 % der Patientinnen und 21 % der Patienten mit KRK und vorliegenden Stadienangaben (also exklusive Fälle ohne Stadienangaben) im Stadium IV befanden. Der pU multipliziert den Mittelwert (20,5 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 3b1: Stadium I, II oder III bei Erstdiagnose

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Tumoren im Stadium I, II oder III, indem er die Anzahl derjenigen mit Tumoren im Stadium IV (Ergebnis aus Schritt 3a) von der Anzahl derjenigen ohne NEC, NET oder Sarkome (Ergebnis aus Schritt 2) abzieht. Dies entspricht einem Anteil von 79,5 % der Patientinnen und Patienten mit Tumoren im Stadium I, II oder III an der Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne NEC, NET oder Sarkome.

Schritt 3b2: Progression ins Stadium IV

Der pU entnimmt einer Auswertung des Tumorregisters München zu 46 857 Patientinnen und Patienten mit Darmtumor ohne Fernmetastasen aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020, dass innerhalb von 5 Jahren 16,6 % Metastasen aufwiesen und bei weiteren 6,5 % ein nicht spezifiziertes Progressionsereignis vorlag [9]. Auf dieser Basis veranschlagt der pU für die Progression ins Stadium IV als untere Grenze den Anteilswert von 16,6 % und als obere Grenze die Summe aus beiden Anteilswerten (23,1 %) und multipliziert sie mit dem Ergebnis aus Schritt 3b1.

Schritt 4: Summe aus den Schritten 3a und 3b2

Der pU summiert die Ergebnisse aus den Schritten 3a und 3b2, um die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit einem metastasierenden KRK zu schätzen.

Schritt 5: kein kuratives Therapiepotenzial

Der pU entnimmt Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) zum Rektum- [10] sowie Kolonkarzinom [11] aus den Jahren 2018 bzw. 2022 ein kuratives Potenzial bei bis zu 25 % der Patientinnen und Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem KRK. Auf dieser Basis geht der pU davon aus, dass die verbleibenden 75 % eine palliative Therapie erhalten, und multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: keine Ablehnung einer Chemotherapie

Der pU verweist auf ein Dossier zu Nivolumab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet [12]. In dem Dossier wurde eine Sekundärquelle von Frenkel aus dem Jahr 2013 [13] herangezogen, der für Krebspatientinnen und -patienten, die eine Chemotherapie ablehnen, ein Anteilswert von 3 % bis 19 % zu entnehmen ist. Der pU veranschlagt die untere Grenze (3 %). Dies entspricht einem Anteilswert von 97 % ohne Ablehnung einer Chemotherapie, den er mit dem Ergebnis aus Schritt 5 multipliziert.

Schritt 7: Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie in palliativer Erstlinie

Der pU zieht eine Auswertung des Tumorregisters Kolorektales Karzinom (TKK III) heran, welches 2000 Patientinnen und Patienten mit metastasierendem KRK zwischen März 2014 und Dezember 2018 einschloss [14]. Dem pU zufolge wurden 86,1 % der Patientinnen und Patienten mit einer Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie in der Erstlinie behandelt. Er multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 6.

Schritt 8: Fortschreiten der Erkrankung

Der pU schränkt auf Patientinnen und Patienten ein, deren KRK nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie fortschreitet. Hierzu zitiert der pU Quellen aus den Jahren 2009 bis 2020 zu 4 Studien [15-18], zu denen er in Abhängigkeit vom Therapiearm Anteilswerte von 44,0 % bis 62,7 % für ein Fortschreiten der Erkrankung zu Monat 12 angibt. Der pU multipliziert diese Anteilswerte mit dem Ergebnis aus Schritt 7.

Schritt 9: Folgetherapie

Für die Initiierung einer Folgetherapie veranschlagt der pU einen Anteilswert von 63,9 %. Dies stellt den ungewichteten Mittelwert aus mehreren Quellen [19-23] (Anteilswerte von 52,8 % bis 74,3 %) mit Auswertungen von Daten aus den Jahren 2003 bis 2015 dar. Der pU multipliziert den ungewichteten Mittelwert mit dem Ergebnis aus Schritt 8.

Schritt 10: Vorliegen einer MSI-H oder dMMR

Für die untere Grenze entnimmt der pU einer Publikation von Quaas et al. aus dem Jahr 2021 [24], dass in einer deutschen Datenbank bei 5 (6,3 %) von 79 Patientinnen und Patienten mit Dickdarm-Adenokarzinom im Stadium IV eine MSI-H vorlag.

Für die obere Grenze entnimmt der pU dem Studienbericht zur Studie EMSIG [25], dass in den Jahren 2017 bis 2021 in 2 deutschen Zentren (Erlangen und Kassel) eine dMMR bei 9,7 % der Proben (n = 227) von Patientinnen und Patienten mit KRK im Stadium IV vorlag.

Der pU multipliziert beide Anteilswerte mit dem Ergebnis aus Schritt 9.

Schritt 11: in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,0 % [26,27] ermittelt der pU eine Anzahl von 580 bis 1468 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar. Dabei führt das Vorgehen des pU innerhalb der Schritte 3a (Stadium IV bei Erstdiagnose) und 3b2 (Progression ins Stadium IV) jeweils tendenziell zunächst zu einer Überschätzung, wohingegen durch Unterschätzungen und unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten in anderen Schritten die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und

Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet ist. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: 5-Jahres-Prävalenz des Kolorektalkarzinoms

Es ist unklar, weshalb der pU für das Jahr 2022 eine 5-Jahres-Prävalenz des KRK von 202,1 pro 100 000 Frauen und 242,4 pro 100 000 Männer in Deutschland veranschlagt. Bei Nachberechnung mittels der vom pU angegebenen und rechnerisch nachvollziehbaren Regressionsgleichung ergeben sich diese Werte für das Jahr 2023. Zusätzlich werden durch das Heranziehen der 5-Jahres-Prävalenz diejenigen Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, bei denen das KRK vor dem Jahr 2018 diagnostiziert wurde und die im Jahr 2022 noch leben.

Zu Schritt 3a: Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU wendet den Anteilswert zum Stadium IV, der sich auf inzidente Patientinnen und Patienten (Neuerkrankungen) bezieht, auf prävalente Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 an. Für die letztgenannten Patientinnen und Patienten kann der Anteilswert jedoch niedriger liegen. Der Grund hierfür ist, dass die zugrunde liegende 5-Jahres-Prävalenz auf am Ende des 5-Jahres-Zeitraums noch lebende Personen beschränkt ist und die somit nicht enthaltenen Sterbefälle in erster Linie – wegen der ungünstigeren Prognose – aus Patientinnen und Patienten mit Stadium IV bei Erstdiagnose bestehen.

Darüber hinaus ist der Quelle [8] zu entnehmen, dass für 25 % der in den Jahren 2017 bis 2018 erfassten Erstdiagnosen keine Stadienangaben vorlagen. Es ist unklar, inwieweit für das Stadium IV der wahre Anteilswert von demjenigen abweicht, den der pU veranschlagt (20,5 %), wenn die Patientinnen und Patienten ohne Stadienangaben berücksichtigt würden.

Zu Schritt 3b1: Stadium I, II oder III bei Erstdiagnose

Da der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Tumoren im Stadium I, II oder III schätzt, indem er die Anzahl derjenigen mit Tumoren im Stadium IV (Ergebnis aus Schritt 3a) von der Anzahl derjenigen ohne NEC, NET oder Sarkome (Ergebnis aus Schritt 2) abzieht, ist das Ergebnis in diesem Schritt ebenfalls durch die Probleme beeinflusst, die bereits oben im Zusammenhang mit der Schätzung der Anzahl der Betroffenen mit Tumoren im Stadium IV benannt wurden.

Zu Schritt 3b2: Progression ins Stadium IV

Die auf Daten des Tumorregisters München beruhende Anteilsspanne bezieht sich auf die kumulative Inzidenz der Progression ins Stadium IV – für die obere Grenze inkl. nicht spezifizierten Progressionsereignissen – über einen Zeitraum von 5 Jahren ab der Erstdiagnose [9]. Bei einem Teil der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3b1 (Stadium I, II oder III bei Erstdiagnose) liegt die Erstdiagnose jedoch weniger als 5 Jahre zurück. Für diese Patientinnen und Patienten kann der Anteilswert zur Progression ins Stadium IV entsprechend niedriger liegen als vom pU veranschlagt.

Die vom pU herangezogenen Daten basieren teilweise auf älteren Diagnosejahrgängen (seit 1998 [9]) und weisen somit eine eingeschränkte Aktualität auf.

Zu Schritt 4: Summe aus den Schritten 3a und 3b2

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU eine Beschränkung auf Patientinnen und Patienten im Stadium IV vornimmt. Es ist unklar, wie viele zusätzliche Patientinnen und Patienten in früheren Stadien das Kriterium der Nichtresezierbarkeit erfüllen und vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Zu Schritt 5: kein kuratives Therapiepotenzial

In den Quellen ist ein kuratives Potenzial nicht für exakt 25 %, sondern für bis zu 25 % angegeben. Zusätzlich ist der Anteilswert auf synchron hepatisch metastasiertes KRK beschränkt [10,11]. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert bei Berücksichtigung weiterer Lokalisationen von Metastasen abweicht. Für die obere Grenze kann der Anteilswert für eine palliative Therapie auch höher liegen als die verbleibenden 75 %.

Zu Schritt 6: keine Ablehnung einer Chemotherapie

Die zugrunde liegende Quelle [13] für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie nicht ablehnen, bezieht sich auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit Krebs. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert spezifisch für Patientinnen und Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet abweicht.

Zu Schritt 7: Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie in palliativer Erstlinie

Der Anteilswert könnte auch höher liegen als vom pU veranschlagt. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die Berechnung des Anteilswerts alle 2000 Patientinnen und Patienten einschließt. Er geht dabei implizit davon aus, dass bei 195 von ihnen (eigene Berechnung auf Basis der Quelle [14]) die palliative Erstlinie nicht Fluoropyrimidin-basiert war, obwohl der Quelle [14] für diese Patientinnen und Patienten keine Angaben zur palliativen Erstlinie zu entnehmen sind und sie bei einem Teil von ihnen Fluoropyrimidin-basiert gewesen sein könnte.

Zu Schritt 8: Fortschreiten der Erkrankung

Es ist nicht sachgerecht, dass der pU eine Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie vornimmt. Diese Beschränkung ist der Fachinformation [1] nicht zu entnehmen. Auch war das Fortschreiten der Erkrankung keine notwendige Voraussetzung für den Einschluss in die Zulassungsstudie KEYNOTE-164, sondern es waren auch explizit Patientinnen und Patienten für den Einschluss geeignet, deren Behandlung wegen inakzeptabler Toxizität vor einem Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen wurde [28]. Darüber hinaus ist das Fortschreiten der Erkrankung bereits teilweise im Anteilswert zu Schritt 9 (Folgetherapie) berücksichtigt, da für einen Teil der Patientinnen und Patienten das Fortschreiten der Erkrankung der Grund für die Folgetherapie ist.

Zu Schritt 9: Folgetherapie

Das Vorgehen des pU, die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie einzuschränken, ist für die untere Grenze vertretbar. Für sie wäre es allerdings angemessener gewesen, den niedrigsten Anteilswert (52,8 % [19]) statt einen ungewichteten Mittelwert zu veranschlagen.

Es fallen auch Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet, die nach der Fluoropyrimidin-basierten Kombinationstherapie keine Folgetherapie erhalten haben und für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt. Dieses Kriterium wäre nach Schritt 7 daher bereits erfüllt. Die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie ist daher für die obere Grenze nicht vorzunehmen.

Zu Schritt 10: Vorliegen einer MSI-H oder dMMR

Der Quelle [24] zur unteren Grenze des Anteilswerts zum Vorliegen einer MSI-H oder dMMR sind nur eingeschränkte Informationen zu den Patientencharakteristika zu entnehmen. Beispielsweise ist unklar, in welchen Jahren die Tumorproben entnommen wurden und inwieweit die Studienpopulation mit der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbar ist. Zusätzlich liegt eine geringe Präzision des Anteilswerts wegen der geringen Fallzahl (5 Patientinnen und Patienten mit MSI-H) vor. Außerdem könnte – unter Berücksichtigung von Daten aus früheren Verfahren [29,30] – der Anteilswert auch niedriger liegen als die vom pU veranschlagte untere Grenze.

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu einem früheren Verfahren

Es liegen Patientenzahlen aus dem Jahr 2021 zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet vor [30]. Von diesem Anwendungsgebiet unterscheidet sich das vorliegende lediglich dahin gehend, dass es nicht auf das metastasierende KRK beschränkt ist, sondern um das nicht resezierbare KRK erweitert ist, für das nicht zwingend Metastasen vorliegen müssen [1]. Eine entsprechende Erweiterung ist in der Herleitung der Patientenzahlen durch den pU jedoch nicht erfolgt. Dadurch sind die Patientenzahlen zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab direkt mit den vom pU angegebenen Patientenzahlen zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbar.

Sowohl die Patientenzahlen zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als auch die vom pU angegebenen Patientenzahlen sind mit Unsicherheit behaftet (siehe [30] sowie die Bewertung des Vorgehens des pU oben), sodass unklar ist, welche der Spannen (351 bis 475 [30] oder 580 bis 1468 [siehe oben] Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) eine bessere Schätzung darstellt. In Ermangelung weiterer Daten kann – trotz des breiteren vorliegenden Anwendungsgebiets von Pembrolizumab ([1], siehe oben) – der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung getragen werden, indem eine über beide Spannen gebildete Anzahl von 351 bis 1468 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation veranschlagt wird.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die Inzidenz des KRK geht der pU von einer gleichbleibenden rohen Rate von 64,4 pro 100 000 Frauen und 82,0 pro 100 000 Männer pro Jahr in Deutschland bis zum Jahr 2027 aus.

Für die 5-Jahres-Prävalenz des KRK geht der pU von einem Rückgang der rohen Rate auf 191,5 pro 100 000 Frauen und 219,2 pro 100 000 Männer im Jahr 2027 aus. Eine eigene Berechnung ergibt mittels der vom pU angegebenen Regressionsgleichung abweichend eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 193,6 pro 100 000 Frauen und 223,8 pro 100 000 Männer in Deutschland im Jahr 2027.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR; nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	580–1468	<p>Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Anwendung von Anteilswerten mit inzidenter Basis auf die 5-Jahres-Prävalenz, ▪ die Anwendung von Anteilswerten zur Progression ins Stadium IV nach 5 Jahren auf Patientinnen und Patienten, die vor weniger als 5 Jahren erkrankt sind, ▪ die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem und nicht metastasierendem Kolorektalkarzinom, ▪ die nicht sachgerechte Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung, ▪ die teilweise unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive in den herangezogenen Datenquellen und ▪ der Anteilswert für dMMR / MSI-H, der möglicherweise außerhalb der vom pU veranschlagten Spanne liegt. <p>Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben in einem früheren Verfahren zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab kann eine Spanne von 351 bis 1468 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation veranschlagt werden. Auch diese Spanne ist mit Unsicherheit behaftet.</p>
<p>a. Angabe des pU dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des Rat-Sarcoma-viral-Oncogene-Homolog(RAS)- und Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-vaskulär-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)- und Anti-vaskulär-endothelialer-Wachstumsfaktorrezeptor(VEGFR)-Substanzen induzierten Toxizität benannt, unter Auswahl von

- 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab,
- FOLFIRI ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp),
- 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab,
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab,
- 5-FU + Folinsäure ± Bevacizumab,
- Capecitabin ± Bevacizumab,
- Irinotecan als Monotherapie,
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp),
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp),
- Trifluridin/Tipiracil,
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp) und
- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation).

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 [31,32] und im letzten Verfahren zu metastasierendem KKR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie herangezogenen Behandlungsprotokollen [33].

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 [31-33] sowie Fachinformationen liegen zumindest für die folgenden Therapien weitere Behandlungsprotokolle vor:

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

Bei Zugrundelegung dieser Behandlungsprotokolle ergeben sich abweichende Kosten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Sofern in den Quellen [1,31-45] 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.

Für FOLFOX und CAPOX (jeweils sowohl mit als auch ohne Bevacizumab-Kombination) liegen sowohl Protokolle für eine Behandlung bis zum Progress oder unakzeptabler Toxizität [32] als auch eine Empfehlung für eine Behandlungsdauer von nicht mehr als 6 Monaten [31] vor. Für diese Therapien veranschlagt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr.

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 vorigen Absatz sowie Kapitel II 2 bis vor Abschnitt II 2.1) kann die Anzahl der Behandlungen abweichen.

II 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 gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [46].

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 [47] bei durchschnittlichen Körpermaßen für Erwachsene (77,0 kg, 172 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [46] ergibt.

Auf dieser Basis stimmen die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlung mit den von ihm zugrunde gelegten Behandlungsprotokollen und den Quellen [1,31-37,39-45] überein – mit folgender Ausnahme: Für CAPOX ± Bevacizumab zieht der pU eine Oxaliplatin-Dosis von 85 mg je m² Körperoberfläche heran, obwohl der Fachinformation zu Capecitabin [38] eine Oxaliplatin-Dosis von 130 mg je m² Körperoberfläche zu entnehmen ist.

Je Therapie gelten die Angaben des pU für das 1. Behandlungsjahr. Je Folgejahr kann der Verbrauch für Cetuximab (sowohl als Monotherapie als auch in Kombinationstherapien) wegen ausschließlicher Erhaltungsdosis statt 1 Initialdosis [41] abweichen.

Für Irinotecan (sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Cetuximab) lässt sich mit einer niedrigeren Anzahl an Durchstechflaschen zu höherer Wirkstärke eine zweckmäßigere – aber weniger wirtschaftliche – Alternative darstellen.

Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle (siehe Kapitel II 2 bis vor Abschnitt II 2.2) kann der Verbrauch abweichen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2022 wieder. Dabei zieht der pU für Arzneimittel mit Festbetrag die in der Lauer-Taxe angegebenen Herstellerrabatte heran. Wird stattdessen der Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags berechnet, so ergeben sich teilweise entsprechend abweichende Kosten. Dabei steht für Folinsäure in der Wirkstärke 200 mg ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung.

Der pU gibt zusätzlich die von ihm berechneten Arzneimittelkosten pro Wirkstoff und Jahr an. Hierbei stellen die Angaben des pU zu Capecitabin in der Monotherapie eine Unterschätzung dar, da sie auf der reduzierten Dosis von Capecitabin bei Kombination mit Oxaliplatin basieren. Umgekehrt stellen die Angaben des pU zu Capecitabin bei Kombination mit Oxaliplatin ± Bevacizumab eine Überschätzung dar, da sie auf der höheren Dosis von Capecitabin in der Monotherapie basieren. Für Bevacizumab entstehen für die untere Grenze niedrigere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben, wenn die Dosis 5 mg pro kg Körpergewicht pro Behandlung berücksichtigt wird.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt ausschließlich für Pembrolizumab Kosten in Höhe von 195,36 € (2-mal die Abrechnungsziffer 19464 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [EBM]) für die Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial. Es ist möglich, dass die Untersuchung für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status zur Mikrosatelliteninstabilität bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

Für alle Therapien, die entweder 5-FU und Folinsäure oder Oxaliplatin enthalten, veranschlagt der pU Kosten für Infusionen, wobei der pU für Folinsäure in der Kombination FOLFOX ± Bevacizumab die doppelte Anzahl der tatsächlichen Infusionen ansetzt. Wenn statt der Kosten für Infusionen Kosten für die ambulante Betreuung (insbesondere Gebührenordnungsposition 01512 im EBM) abgerechnet werden, entstehen entsprechend höhere Kosten.

Für alle Therapien entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt, beispielsweise für die Prämedikation bei Therapien, die Cetuximab enthalten, sowie die Überwachung der Leberfunktion, von Laborwerten und von kardiologischen und pulmonalen Parametern, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,34-45].

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 je Wirkstoff 1 Zubereitung erfolgt. Jedoch setzt der pU für Folinsäure in der Kombination FOLFOX ± Bevacizumab die doppelte Anzahl der tatsächlichen Herstellungen an.

Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle (siehe Kapitel II 2 bis vor Abschnitt II 2.2) können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

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 unter Berücksichtigung der Angaben im Kapitel II 2 bis vor Abschnitt II 2.4 folgende Bewertungen der von ihm angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient für das 1. Behandlungsjahr:

- Für Pembrolizumab, 5-FU + Folinsäure, Irinotecan als Monotherapie, Panitumumab als Monotherapie, Cetuximab als Monotherapie, Trifluridin/Tipiracil, Irinotecan + Cetuximab, Encorafenib + Cetuximab und die obere Grenze von 5-FU + Folinsäure + Bevacizumab sowie von Capecitabin + Bevacizumab sind die Angaben (in der Größenordnung) plausibel.
- Für CAPOX ± Bevacizumab und Capecitabin als Monotherapie stellen die Angaben des pU Unterschätzungen dar.

- Für FOLFOX ± Bevacizumab, FOLFIRI ± (Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab) und die untere Grenze von 5-FU + Folinsäure + Bevacizumab sowie von Capecitabin + Bevacizumab stellen die Angaben des pU Überschätzungen dar.

Für die unmittelbar vor Abschnitt II 2.1 genannten Therapien können sich bei anderen Behandlungsprotokollen abweichende Kosten ergeben.

Für FOLFOX ± Bevacizumab und CAPOX ± Bevacizumab können die Kosten sowohl im 1. Jahr als auch je Folgejahr abweichen (siehe Abschnitt II 2.1). Für Cetuximab (sowohl als Monotherapie als auch in Kombinationstherapien) können die Kosten je Folgejahr abweichen (siehe Abschnitt II 2.2).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Für alle vom pU dargestellten Therapien entstehen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Für alle vom pU dargestellten Therapien sind seine Angaben zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel – mit Ausnahme von Folinsäure in der Kombination FOLFOX ± Bevacizumab, für die die Angaben eine Überschätzung darstellen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR; nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie ^c	99 714,53	261,05–326,73	617,70–1235,40	100 593,27–101 276,66	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Es entstehen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass in jedem Fall je Wirkstoff 1 Zubereitung erfolgt.
5-FU + Folinsäure		9701,47	1940,80	6264,00	17 906,27	
Irinotecan		20 020,79	131,37	1409,40	21 561,56	
Panitumumab		79 785,09	208,10	1853,10	81 846,29	
Trifluridin/Tipiracil		43 989,96	0	0	43 989,96	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr plausibel. Sie können je Folgejahr abweichen. Es entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass in jedem Fall je Wirkstoff 1 Zubereitung erfolgt.
Cetuximab		74 618,12	968,54	3699,10	79 285,76	
Irinotecan + Cetuximab		94 638,91	1099,91	5108,50	100 847,31	
Encorafenib + Cetuximab		128 789,16	968,54	3699,10	133 456,80	
5-FU + Folinsäure + Bevacizumab		48 222,12–86 232,42	2094,25–2159,93	7499,40–8117,10	57 815,76–96 509,45	
Capecitabin + Bevacizumab	41 191,72–79 202,02	153,45–219,14	1235,40–1853,10	42 580,57–81 274,25		

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis- tungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leis- tungen (ge- mäß Hilfs- taxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar ^b
CAPOX	Erwachsene mit nicht re- sezierbarem oder metasta- sierendem Kolorektal- karzinom mit MSI-H oder mit dMMR; nach vor- heriger Fluoro- pyrimidin- basierter	12 565,85	485,20	2114,10	15 165,14	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr unterschätzt. Sie können bei geringerer Behandlungsdauer abweichen. Es entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass in jedem Fall je Wirkstoff 1 Zubereitung erfolgt.
CAPOX + Bevacizumab		51 086,49– 89 096,79	638,65– 704,33	3349,50– 3967,20	55 074,64– 93 768,32	
Capecitabin	Kombinations- therapie ^c	2103,32	0	0	2103,32	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind unterschätzt. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
FOLFOX		18 821,23	2426,00	8378,10	29 625,33	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt. Sie können bei geringerer Behandlungsdauer abweichen. Es entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind überschätzt.
FOLFOX + Bevacizumab		57 341,87– 95 352,17	2579,45– 2645,13	9613,50– 10 231,20	69 534,82– 108 228,50	
FOLFIRI		25 883,37	1652,65	7360,20	34 896,22	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt. Es entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass in jedem Fall je Wirkstoff 1 Zubereitung erfolgt.
FOLFIRI + Bevacizumab		64 404,01– 102 414,31	1806,10– 1871,79	8595,60– 9213,30	74 805,71– 113 499,40	
FOLFIRI + Aflibercept		65 978,19	2137,85	9474,30	77 590,34	
FOLFIRI + Ramucirumab		100 312,22	2137,85	9213,30	111 663,37	
FOLFIRI + Cetuximab		100 501,49	2621,19	11 059,30	114 181,98	
FOLFIRI + Panitumumab	105 668,46	1860,75	9213,30	116 742,51		

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis- tungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leis- tungen (ge- mäß Hilfs- taxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar ^b
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Bewertung gilt für die vom pU zugrunde gelegten Behandlungsprotokolle. Für zumindest die folgenden Therapien liegen weitere Behandlungsprotokolle vor, bei deren Zugrundelegung sich abweichende Kosten ergeben: FOLFIRI ± (Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab), FOLFOX ± Bevacizumab, CAPOX ± Bevacizumab und 5-FU + Folinsäure ± Bevacizumab. Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle ergeben sich abweichende Kosten.</p> <p>c. Panitumumab, Cetuximab (sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit FOLFIRI) und Irinotecan + Cetuximab jeweils nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp. Encorafenib + Cetuximab nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; 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>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Dem pU zufolge liegen keine Daten vor, mit denen sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten abschätzen ließe, auf die Kontraindikationen zutreffen. U. a. aufgrund von Patientenpräferenzen sei davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird.

Mangels belastbarer Daten könne eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht erfolgen. Laut pU liegen keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vor.

II 3 Literatur

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

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni. 2022.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Darm (C18-C20) [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
4. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2020; Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
5. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg - Jahresbericht 2022 (Diagnosejahre 2016 - 2019) [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/2016_19_Jahresbericht_Abb_Tab/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2022.pdf.
6. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21 [online]. 2020 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf.
7. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation Kolorektalkarzinom. In: Wittekind C (Ed). TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Weinheim: WILEY-VCH Verlag; 2017.
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
9. Tumorregister München. ICD-10 C18-C20: Darmtumor - Survival [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>.

10. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al. Onkopedia Leitlinien - Rektumkarzinom; Stand: Oktober [online]. 2018 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
11. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al. Onkopedia Leitlinien - Kolonkarzinom; Stand: Februar [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
12. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO) - Modul 3 O; Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie; Stand: 21.07.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4994/2021_07_21_Modul3O_Nivolumab.pdf.
13. Frenkel M. Refusing treatment. *Oncologist* 2013; 18(5): 634-636. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0436>.
14. Potthoff K. Therapiestandard und Versorgungsrealität bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom; Experten-Statement vom 19. März. 2021.
15. 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>.
16. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Annals of Oncology* 2009; 20(11): 1842-1847. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp233>.
17. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *International Journal of Colorectal Disease* 2017; 32(8): 1179-1190. <https://dx.doi.org/10.1007/s00384-017-2800-1>.
18. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *British Journal of Cancer* 2020; 124(3): 587-594. 587. <https://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-01140-9>.
19. Abrams TA, Meyer G, Schrag D et al. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(2): djt371. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt371>.

20. Knopf KB, Iqbal SU, Thompson SF et al. Survival outcomes in U.S. patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective database analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(15_suppl): e14576-e14576. https://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e14576.
21. Tampellini M, Di Maio M, Baratelli C et al. Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer in a Real-World Scenario: Probability of Receiving Second and Further Lines of Therapy and Description of Clinical Benefit. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16(4): 372-376. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.019>.
22. Kennecke H, Berry S, Maroun J et al. A retrospective observational study to estimate the attrition of patients across lines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer in Canada. *Curr Oncol* 2019; 26(6): e748-e754. <https://dx.doi.org/10.3747/co.26.4861>.
23. Projektgruppe Internistische Onkologie. Subgruppenanalyse des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der ambulanten Versorgung (3.937 Patienten) [online]. 2011 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.rgb-onkologie.de/en/publikationen/details/file/64ec2ea0f4e34367323756b9a18d6939/?eID=downloadManager>.
24. Quaas A, Rehkaemper J, Rueschoff J et al. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Front Oncol* 2021; 11: 569475. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.569475>.
25. Merck. Studienbericht EMSIG (NIS009840): Epidemiology of dMMR / MSI Solid Tumors in Germany: A Retrospective Evaluation in Three Pathology Centers. 2022.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit; Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011; Datenstand: 4. Januar [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
28. Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164); study NCT02460198; Studienprotokoll [online]. 2019 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/98/NCT02460198/Prot_SAP_001.pdf.

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-36_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-99_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
31. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [online]. 2019 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumortherapie [online]. 2017 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/kolon-und-rektumkarzinom-medikamentose-tumortherapie?show_content=1.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie, Kombination mit Ipilimumab) [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8179/2022-01-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-717_TrG.pdf.
34. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung; Stand: November. 2021.
35. Samsung Bioepis. Fachinformation Aybintio (Bevacizumab); Stand: Juni. 2021.
36. Amgen Europe. Fachinformation Vectibix (Panitumumab) 20 mg/ml Konzentrat; Stand: Oktober. 2021.
37. AqVida. Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
38. Krka. Fachinformation Ecansya (Capecitabin) 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten; Stand: April. 2021.
39. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Cyramza (Ramucirumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August. 2021.
40. Stadapharm. Fachinformation Oxaliplatin STADA 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März. 2019.

41. Merck Europe. Fachinformation Erbitux (Cetuximab) 5 mg/ml Infusionslösung; Stand: Mai. 2019.
42. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Ribofolin (Folinsäure); Stand: Mai. 2017.
43. sanofi-aventis groupe. Fachinformation ZALTRAP (Aflibercept) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November. 2020.
44. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf (Trifluridin/Tipiracil); Stand: Dezember. 2020.
45. Pierre Fabre Pharma. Braftovi: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
46. 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.
47. 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.