

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2022

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

### **Pembrolizumab (kolorektales Karzinom, MSI-H/dMMR)**

**veröffentlicht am 1. November 2022**

**Vorgangsnummer 2022-08-01-D-838**

**IQWiG Bericht Nr. 1438**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des kolorektalen Karzinoms. Pembrolizumab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab**

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Keine	patientenindividuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 164, eine offene, einarmige Kohortenstudie zur Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Pat. mit kolorektalem Karzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR. Auf der Basis der Anzahl von Vortherapien hat der pharmazeutische Unternehmer zwei Subpopulationen gebildet.
- Pembrolizumab führte zu einer Ansprechrate von etwa 33% und einem medianen progressionsfreien Überleben von etwa 4,1 Monaten. Bei Pat. mit einer systemischen Vortherapie war der Median der Gesamtüberlebenszeit zum Datenschnitt nicht erreicht. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse historischer Vergleiche zum Einsatz von Chemotherapie bei Pat. mit MSI-H/dMMR.
- Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab in KEYNOTE 164 entspricht den bisherigen Erfahrungen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab auf der Basis von KEYNOTE 158 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie und Nachweis von MSI-H/dMMR haben wir jetzt zwei Therapiemöglichkeiten:

- Nivolumab / Ipilimumab
- Pembrolizumab Monotherapie.

Die Entscheidung zwischen Mono- oder Kombinationstherapie wird sich vor allem am Nebenwirkungsprofil orientieren.

## 2. Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.

Die Prognose von Pat. mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Für die Mehrzahl von Pat. im Stadium IV ist das primäre Therapieziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d.h. die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit.

Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.

### 3. Stand des Wissens

Für Pat., deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel, dem *BRAF*- sowie dem *RAS*-Status und dem MSI-Status bestimmt. Die Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie erfolgt individualisiert [1, 2].

Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert [3, 4]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Defekten der homologen DNS-Rekombination. Diese treten bei bis zu 15% der Pat. mit kolorektalem Karzinom auf. Etwa ein Fünftel dieser Defekte ist hereditär, die Mehrzahl ist erworben [5-8]. Die genetische Grundlage dieser Defizienz ist unterschiedlich. Bei etwa 80% der erworbenen (sporadischen) Defekte liegt eine Methylierung des Promoters von *MLH1* vor, bei den hereditären Formen sind vor allem Keimbahnmutationen in den *MLH1*- und *MSH2*-Genen verantwortlich.

Bereits zugelassen ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H bei Pat. nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie. Nivolumab + Ipilimumab führte zu einer Remissionsrate von 65% sowie nach 52 Monaten zu einer Rate der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa 50% und der Gesamtüberlebenszeit von etwa 70% [10]. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der erwarteten Überlebensraten in diesem Kollektiv .

Daten zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit MSI-H, metastasiertem kolorektalen Karzinom nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen**

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
CA209-142, [9]	≥1 Vortherapie		Nivolumab	74	31,1 <sup>6</sup>	n. e. <sup>7</sup>	n. e.
CA209-142, [10]	≥1 Vortherapie		Nivolumab + Ipilimumab	119	64,7	n. e.	n. e.
KEYNOTE 164, [11]	≥1 Vortherapie MSI-H/dMMR		Pembrolizumab	30	33,3	4,1	n. e.
	≥2 Vortherapien		Pembrolizumab	94	34,0	4,0	34,4

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

<sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

### 4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

#### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie festgelegt. Das ist grundsätzlich nachvollziehbar. Bereits zugelassen in dieser Indikation ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. In der Versorgungsrealität ist Nivolumab / Ipilimumab eine Vergleichstherapie.

## **4. 2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 164, eine internationale, Phase II- Kohortenstudie. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Der pharmazeutische Unternehmer differenziert die Studienpopulation nach der Zahl der Vortherapien. Datenschnitt für das Dossier war der 19. Februar 2021.

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von KEYNOTE 164 mit Daten einer Registerstudie der französischen AGEO [12], mit Daten aus den Studie RECOURSE und TERRA zur Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil.

## **4. 3. Endpunkte**

### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktären, kolorektalen Karzinomen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Bei Pat. mit einer vorherigen systemischen Vortherapie war der Median der Gesamtüberlebenszeit beim Datenschnitt noch nicht erreicht, die Überlebensrate lag nach 36 Monaten bei 54,8%. Bei Pat. mit  $\geq 2$  Vortherapien lag die mediane Überlebenszeit bei 34,4 Monaten.

### **4. 3. 2. Morbidität**

#### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Endpunkt von KEYNOTE 164. Der Median des progressionsfreien Überlebens lag bei 4,1 bzw. 4,0 Monaten. Die Ansprechrate betragen 33,3 bzw. 34,0 %.

#### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität werden im Dossier nicht dargestellt.

### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

In der Gesamtstudie KEYNOTE 164 mit insgesamt 124 Pat. lag die Rate von Nebenwirkungen bei 66%, im CTCAE Grad 3/4 bei 16% in der ersten und bei 13% in der zweiten Kohorte. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Hypothyreose, Hyperthyreose und Pankreatitis.

## **4. 4. Bericht des IQWiG**

Das Fazit ist: 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 An-



2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2022. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@guideline/html/index.html)
3. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596)
4. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413, 2017. DOI: [10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733)
5. Zlobec I, Kovac M, Erzberger P, et al. Combined analysis of specific KRAS mutation, BRAF and microsatellite instability identifies prognostic subgroups of sporadic and hereditary colorectal cancer. *Int J Cancer* 127:2569-2575, 2010. DOI: [10.1002/ijc.25265](https://doi.org/10.1002/ijc.25265)
6. Arnold CN, Goel A, Compton C, et al. Evaluation of microsatellite instability, hMLH1 expression and hMLH1 promoter hypermethylation in defining the MSI phenotype of colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 3:73-78, 2004. DOI: [10.4161/cbt.3.1.590](https://doi.org/10.4161/cbt.3.1.590)
7. Goel A, Boland CR. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology* 143:1442-1460.e1. 2012. DOI: [10.1053/j.gastro.2012.09.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.032)
8. Innocenti F, Ou F-S, Qu X, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol* 37:1217-1227. 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.01798](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01798)
9. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:1182-1191, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9)
10. Overman MJ, Lonardi S, Wong KY et al.: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36:773-779, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901)
11. 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* 38:11-19, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02107](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107)
12. 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* 147:285-296, 2020. DOI: [10.1002/ijc.32879](https://doi.org/10.1002/ijc.32879)
13. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-294-1>