



IQWiG-Berichte – Nr. 1185

**Pembrolizumab
(Kolorektalkarzinom mit
MSI-H oder dMMR) –**

Addendum zum Auftrag A21-36

Addendum

Auftrag: A21-105
Version: 1.0
Stand: 27.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Addendum zum Auftrag A21-36

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.08.2021

Interne Auftragsnummer

A21-105

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Thomas Kaiser
- Matthias Maiworm
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Pembrolizumab, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT02563002

Keywords

Pembrolizumab, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02563002

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Time-to-Event-Analysen für die PROs EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und die EQ-5D VAS	2
2.2 Subgruppenanalysen für das Merkmal Metastasen (hepatisch oder pulmonal vs. andere Metastasen).....	2
2.3 Zusammenfassung.....	3
3 Literatur	5
Anhang A Time-to-Event-Analysen für die PROs EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und die EQ-5D VAS.....	6
Anhang B Rücklaufquoten zu den Fragebogen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS.....	10
Anhang C Subgruppenanalysen für das Merkmal Metastasen (hepatisch oder pulmonal vs. andere Metastasen)	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	6
Tabelle 3: Rücklaufquoten zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29, EQ-5D VAS – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)	10
Tabelle 4: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist).....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EORTC QLQ-CR29	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal 29
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Models for Repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.08.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-36 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und für die eine intensive Therapie geeignet ist (Fragestellung 1 der Nutzenbewertung), wurde die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) KEYNOTE 177 eingeschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und dem EORTC QLQ Colorectal 29 (CR29), sowie zum Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D), Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung vorgelegt. Die Ergebnisse der vorgelegten Analysen waren jedoch nicht verwertbar, da unterschiedliche Erhebungszeitpunkte innerhalb der Behandlungszyklen zwischen den Studienarmen vorlagen, die zu einer ungleichen Abbildung der Belastungen durch die Behandlung führen (siehe Dossierbewertung A21-36 [1]). Der pU legt in seiner Stellungnahme [3] weitere Analysen (Mixed Models for Repeated Measurements, MMRM) für die PROs vor, durch die das Problem der ungleich abgebildeten Behandlungsverläufe jedoch nicht behoben wird, da die Daten der betreffenden Erhebungszeitpunkte ebenfalls in den Berechnungen enthalten sind.

In der Dossierbewertung wurde zudem das Subgruppenmerkmal Metastasen (hepatisch oder pulmonal vs. andere Metastasen) berücksichtigt [1]. Der pU hat in seinem Dossier jedoch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen für dieses Merkmal vorgelegt. Im Zuge des Stellungnahmeverfahrens liefert der pU die Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UEs).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] beauftragt:

- Time-to-Event-Analysen (aus dem Dossier) für die PROs EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und die EQ-5D VAS
- Ergebnisse für die Subgruppe Metastasen für alle relevanten Endpunkte

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Time-to-Event-Analysen für die PROs EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und die EQ-5D VAS

Der pU hat in seinem Dossier für die PROs (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS), Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt. Ergänzend hat er zudem Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung dargestellt. Als bestätigt galt eine Verschlechterung dann, wenn sie über 2 aufeinanderfolgende Messungen bestand bzw. wenn eine Verschlechterung zur letzten verfügbaren Erhebung festgestellt wurde.

Die Ergebnisse der PROs liefern aufgrund ungleich abgebildeter Behandlungsverläufe in den Studienarmen und einem daraus resultierenden potenziellen Einfluss auf die Ergebnisse keine verwertbaren Daten. Details hierzu finden sich der Dossierbewertung A21-36 [1].

Unabhängig vom Problem der ungleich abgebildeten Behandlungsverläufe sind die Ergebnisse der Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern und damit einhergehenden größeren Unsicherheiten nicht verwertbar. Die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben werden. Im Kontrollarm lag die mediane Behandlungsdauer bei 5,7 Monaten und im Interventionsarm bei 11,1 Monaten. Damit bestehen zwischen den Behandlungsarmen Unterschiede hinsichtlich der möglichen Folgerhebungen.

Im vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse der Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auftragsgemäß ergänzend in Anhang A dargestellt.

Für die EQ-5D VAS ist dabei zu beachten, dass die vom pU verwendeten Responseschwellen (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte; Skalenspannweite 0-100) die Anforderungen an eine Responseschwelle, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, nicht erfüllen [4,5]. Auswertungen zum Responsekriterium 15 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) hat der pU nicht vorgelegt.

Die Rücklaufquoten der einzelnen Fragebogen befinden sich in Anhang B.

2.2 Subgruppenanalysen für das Merkmal Metastasen (hepatisch oder pulmonal vs. andere Metastasen)

Der pU hat im Dossier für das Merkmal Metastasen nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen vorgelegt [2]. Für diesen Endpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion vor. Die mit der Stellungnahme nachgereichten Subgruppenanalysen zeigen für die Gesamtraten der Endpunkte zu den Nebenwirkungen ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion. Subgruppenanalysen für die immunvermittelten schwerwiegenden UEs (SUEs)

sowie für die spezifischen UEs mit statistisch signifikantem Unterschied hat der pU mit der Stellungnahme nicht vorgelegt.

Für die auftragsgemäß ergänzend dargestellten Endpunkte zu den PROs liegen in den vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen vereinzelt statistisch signifikante Interaktionen vor.

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 und die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-CR29 zeigte sich jeweils eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Metastasen (Interaktionstest $p = 0,024$ bzw. $p = 0,004$). Allerdings liegen in beiden Subgruppen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab vor. Daher sind diese beobachteten Effektmodifikationen von untergeordneter Bedeutung.

Für den Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des EQ-5D (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) und die Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante Interaktion. Es ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in der Subgruppe „andere Metastasen“, in der Subgruppe „Metastasen hepatisch oder pulmonal“ zeigt sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse sind ergänzend in Anhang C dargestellt.

2.3 Zusammenfassung

Die in diesem Addendum dargestellten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A21-36 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-36 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und für die eine intensive Therapie geeignet ist; Erstlinientherapie	<p>eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit des All-RAS Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, sowie in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) – (nur für Patienten mit RAS Wildtyp) ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) – (nur für Patienten mit RAS Wildtyp) ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab oder ▪ Capecitabin ± Bevacizumab oder ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab oder ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. In die Studie KEYNOTE 177 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-36_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/675/>.
3. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1144: Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI H oder dMMR); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/675/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.

Anhang A Time-to-Event-Analysen für die PROs EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und die EQ-5D VAS

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 177					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) ^d					
Erschöpfung	141	2,1 [1,4; 3,0] 85 (60,3)	131	1,4 [0,7; 1,6] 97 (74,0)	0,62 [0,46; 0,83]; 0,001
Übelkeit und Erbrechen	141	n. e. [10,2; n. b.] 50 (35,5)	131	2,1 [1,4; 3,8] 82 (62,6)	0,37 [0,26; 0,54]; < 0,001
Schmerzen	141	10,3 [4,2; n. b.] 60 (42,6)	131	3,3 [2,1; 8,1] 66 (50,4)	0,68 [0,48; 0,97]; 0,032
Atemnot	141	11,0 [8,3; n. b.] 53 (37,6)	131	6,2 [3,7; n. b.] 59 (45,0)	0,65 [0,45; 0,94]; 0,024
Schlaflosigkeit	141	10,4 [6,2; n. b.] 56 (39,7)	131	10,3 [5,4; n. b.] 47 (35,9)	1,01 [0,69; 1,50]; 0,943
Appetitverlust	141	10,8 [8,5; n. b.] 50 (35,5)	131	3,9 [2,0; 7,1] 66 (50,4)	0,49 [0,34; 0,71]; < 0,001
Verstopfung	141	11,1 [n. b.] 31 (22,0)	131	10,2 [5,1; n. b.] 49 (37,4)	0,46 [0,29; 0,73]; < 0,001
Diarrhö	141	10,4 [8,3; n. b.] 56 (39,7)	131	2,7 [1,6; 5,3] 72 (55,0)	0,52 [0,36; 0,74]; < 0,001

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (EORTC QLQ-CR29 Symptomskalen) ^d					
häufiger Harndrang	139	8,3 [4,2; n. b.] 63 (45,3)	132	3,9 [2,2; 10,6] 65 (49,2)	0,77 [0,55; 1,10]; 0,150
Blut und Schleim im Stuhl	139	n. e. 26 (18,7)	132	n. e. [9,0; n. b.] 36 (27,3)	0,56 [0,33; 0,93]; 0,024
häufiger Stuhlgang	139	8,5 [6,6; n. b.] 62 (44,6)	132	3,2 [2,4; 5,6] 76 (57,6)	0,59 [0,42; 0,82]; 0,002
unkontrollierbarer Harndrang	139	n. e. [10,8; n. b.] 24 (17,3)	132	n. e. 22 (16,7)	0,86 [0,48; 1,55]; 0,619
Schmerzen beim Wasserlassen	139	n. e. 19 (13,7)	132	n. e. 20 (15,2)	0,80 [0,42; 1,50]; 0,482
Bauchschmerzen	139	n. e. 45 (32,4)	132	6,5 [4,8; 10,6] 55 (41,7)	0,67 [0,45; 0,99]; 0,045
Schmerzen im Analbereich	139	n. e. 33 (23,7)	132	5,1 [3,0; 9,9] 61 (46,2)	0,41 [0,27; 0,63]; < 0,001
Blähungen	139	n. e. [10,4; n. b.] 46 (33,1)	132	10,6 [5,3; n. b.] 46 (34,8)	0,85 [0,56; 1,29]; 0,447
trockener Mund	139	8,2 [4,2; n. b.] 66 (47,5)	132	2,5 [1,4; 3,7] 78 (59,1)	0,61 [0,44; 0,85]; 0,003
Haarausfall	139	n. e. [10,6; n. b.] 32 (23,0)	132	2,3 [1,9; 2,8] 86 (65,2)	0,22 [0,15; 0,34]; < 0,001
Geschmacksstörungen	139	n. e. [10,6; n. b.] 40 (28,8)	132	1,9 [1,5; 2,5] 88 (66,7)	0,28 [0,19; 0,41]; < 0,001
Darmgasentweichungen	139	9,2 [6,1; n. b.] 56 (40,3)	132	8,4 [3,3; n. b.] 57 (43,2)	0,79 [0,55; 1,15]; 0,219
unkontrollierbarer Stuhl drang	139	10,8 [10,7; n. b.] 28 (20,1)	132	n. e. [9,9; n. b.] 31 (23,5)	0,75 [0,45; 1,25]; 0,272
wunde Hautstellen	139	n. e. [10,3; n. b.] 42 (30,2)	132	3,7 [2,8; 6,5] 65 (49,2)	0,41 [0,28; 0,61]; < 0,001
Probleme bei der Stomapflege	keine verwertbaren Daten ^e				
sexuelle Beschwerden Männer ^f	64	n. e. [6,2; n. b.] 24 (37,5)	68	n. e. [8,5; n. b.] 22 (32,4)	1,00 [0,56; 1,78]; 0,995
sexuelle Beschwerden Frauen ^g	67	n. e. [10,6; n. b.] 9 (13,4)	59	n. e. [10,3; n. b.] 8 (13,6)	0,71 [0,26; 1,92]; 0,502

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^h					
7 Punkte	142	8,3 [3,1; n. b.] 61 (43,0)	133	2,9 [2,1; 4,4] 75 (56,4)	0,63 [0,45; 0,88]; 0,007
10 Punkte	142	n. e. [6,6; n. b.] 54 (38,0)	133	3,6 [2,6; 6,2] 71 (53,4)	0,59 [0,42; 0,85]; 0,004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) ⁱ					
globaler Gesundheitsstatus	141	8,5 [4,2; n. b.] 64 (45,4)	131	2,9 [1,8; 4,2] 79 (60,3)	0,56 [0,40; 0,78]; < 0,001
körperliche Funktion	141	n. e. [8,5; n. b.] 51 (36,2)	131	3,3 [1,9; 4,8] 75 (57,3)	0,51 [0,35; 0,73]; < 0,001
Rollenfunktion	141	6,6 [2,8; 10,6] 72 (51,1)	131	1,9 [1,4; 2,8] 87 (66,4)	0,54 [0,39; 0,74]; < 0,001
emotionale Funktion	141	10,8 [10,8; n. b.] 39 (27,7)	131	10,6 [8,7; 11,3] 38 (29,0)	0,83 [0,53; 1,31]; 0,423
kognitive Funktion	141	8,3 [4,4; n. b.] 60 (42,6)	131	6,0 [3,0; 10,6] 59 (45,0)	0,77 [0,54; 1,11]; 0,164
soziale Funktion	141	10,6 [6,6; n. b.] 59 (41,8)	131	2,5 [1,5; 5,5] 74 (56,5)	0,53 [0,37; 0,74]; < 0,001
EORTC QLQ-CR29					
Peinlichkeitsempfinden ^{d,j}	139	n. e. [10,8; n. b.] 33 (23,7)	132	n. e. [8,7; n. b.] 37 (28,0)	0,74 [0,46; 1,19]; 0,217
Körperbild ⁱ	139	6,2 [2,2; 8,3] 72 (51,8)	132	2,8 [1,6; 3,7] 78 (59,1)	0,69 [0,50; 0,95]; 0,022
Sorge um die Gesundheit ⁱ	139	n. e. 42 (30,2)	132	n. e. 36 (27,3)	1,00 [0,64; 1,56]; 0,998
Sorge um das Gewicht ⁱ	139	10,6 [8,5; 11,3] 52 (37,4)	132	8,5 [4,6; n. b.] 50 (37,9)	0,77 [0,52; 1,14]; 0,195
sexuelles Interesse Männer ⁱ	65	n. e. [6,2; n. b.] 24 (36,9)	68	n. e. [3,0; n. b.] 26 (38,2)	0,80 [0,46; 1,40]; 0,443
sexuelles Interesse Frauen ⁱ	72	n. e. 6 (8,3)	63	n. e. 13 (20,6)	0,38 [0,14; 1,00]; 0,049

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. mFOLFOX oder FOLFIRI b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell c. p-Wert: Wald-Test d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. e. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Stoma zu Studienbeginn unklar; es ist lediglich bekannt, dass 33 und 31 der in den Interventions- bzw. Kontrollarm randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt, ein Stoma hatten. f. In den Interventions- bzw. Kontrollarm wurden 71 und 82 Männer randomisiert. g. In den Interventions- bzw. Kontrollarm wurden 82 und 72 Frauen randomisiert. h. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn i. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. j. Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>5-FU: 5-Fluoruracil; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC-QLQ-CR29: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal 29; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Anhang B Rücklaufquoten zu den Fragebogen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS

Tabelle 3: Rücklaufquoten zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29, EQ-5D VAS – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	Pembrolizumab N ^b = 153		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab N ^b = 154	
	Anzahl Patientinnen und Patienten zum Erhebungs- zeitpunkt ^c	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (% ^d)	Anzahl Patientinnen und Patienten zum Erhebungs- zeitpunkt ^c	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (% ^d)
KEYNOTE 177				
EORTC QLQ-C30				
Fragebogen vor Zyklus 1 (Baseline)	153	141 (92,2)	154	131 (85,1)
Woche 2/3	149	132 (88,6)	154	125 (81,2)
Woche 6	148	126 (85,1)	153	102 (66,7)
Woche 9	147	119 (81,0)	152	58 (38,2)
Woche 12	144	114 (79,2)	152	88 (57,9)
Woche 18	143	102 (71,3)	150	82 (54,7)
Woche 27	143	79 (55,2)	149	38 (25,5)
Woche 36	143	80 (55,9)	149	35 (23,5)
Woche 45	143	72 (50,3)	149	28 (18,8)
EORTC QLQ-CR29				
Fragebogen vor Zyklus 1 (Baseline)	153	131 (87,9)	154	132 (85,7)
Woche 2/3	149	125 (84,5)	154	125 (81,2)
Woche 6	148	119 (81,0)	153	100 (65,4)
Woche 9	147	113 (78,5)	152	58 (38,2)
Woche 12	144	102 (71,3)	152	88 (57,9)
Woche 18	143	79 (55,2)	150	82 (54,7)
Woche 27	143	80 (55,9)	149	38 (25,5)
Woche 36	143	72 (50,3)	149	35 (23,5)
Woche 45	143	131 (87,9)	149	27 (18,1)

Tabelle 3: Rücklaufquoten zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29, EQ-5D VAS – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist) (mehrseitige Tabelle)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	Pembrolizumab N ^b = 153		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab N ^b = 154	
	Anzahl Patientinnen und Patienten zum Erhebungs- zeitpunkt ^c	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (% ^d)	Anzahl Patientinnen und Patienten zum Erhebungs- zeitpunkt ^c	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (% ^d)
EQ-5D VAS				
Fragebogen vor Zyklus 1 (Baseline)	153	142 (92,8)	154	133 (86,4)
Woche 2/3	149	132 (88,6)	154	128 (83,1)
Woche 6	148	126 (85,1)	153	102 (66,7)
Woche 9	147	119 (81,0)	152	58 (38,2)
Woche 12	144	114 (79,2)	152	89 (58,6)
Woche 18	143	102 (71,3)	150	82 (54,7)
Woche 27	143	79 (55,2)	149	39 (26,2)
Woche 36	143	80 (55,9)	149	36 (24,2)
Woche 45	143	72 (50,3)	149	28 (18,8)
<p>a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten c. Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten abzüglich der Patientinnen und Patienten, bei denen laut pU zum jeweiligen Zeitpunkt aufgrund von Tod keine Erhebung stattfand (eigene Berechnung). d. eigene Berechnung</p> <p>5-FU: 5-Fluoruracil n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC-QLQ-CR29: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal 29; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Anhang C Subgruppenanalysen für das Merkmal Metastasen (hepatisch oder pulmonal vs. andere Metastasen)

Tabelle 4: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab (Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab / Cetuximab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
KEYNOTE						
Morbidität						
EQ-5D VAS Gesundheitszustand (10 Punkte) ^c						
Metastasen						
hepatisch oder pulmonal	78	6,6 [2,8; n. b.] 34 (43,6)	62	4,4 [2,8; 11,3] 31 (50,0)	0,91 [0,56; 1,49]	0,708
andere Metastasen	64	n. e. [8,5; n. b.] 20 (31,3)	71	2,9 [1,8; 8,4] 40 (56,3)	0,38 [0,22; 0,66]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,017 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^e						
globaler Gesundheitsstatus						
Metastasen						
hepatisch oder pulmonal	78	6,3 [2,7; n. b.] 36 (46,2)	61	4,7 [2,1; 9,5] 32 (52,5)	0,80 [0,50; 1,29]	0,361
andere Metastasen	63	10,6 [2,8; n. b.] 28 (44,4)	70	1,8 [1,3; 2,9] 47 (67,1)	0,39 [0,24; 0,63]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,030 ^d
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI						
b. Cox-Proportional-Hazards-Modell						
c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn						
d. Interaktionstestung: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm						
e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.						
5-FU: 5-Fluoruracil; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Cancer 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala						