

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Nivolumab

**(neues Anwendungsgebiet: metastasiertes kolorektales Karzinom, dMMR oder MSI-H,
vorbehandelte Patient*innen, Kombination mit Ipilimumab)**

veröffentlicht am 1. November 2021

Vorgangsnummer 2021-08-01-D-717

IQWiG Bericht Nr. 1230

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 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. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom und Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Defekten der homologen DNS-Reparatur (mismatch repair deficiency, dMMR) ist das zweite Verfahren in dieser molekular-genetisch definierten Subpopulation. Nivolumab ist zugelassen in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H bei Patient*innen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopula-tionen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
	patientenindividuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der patientenindividuellen Therapie als ZVT entspricht den, Leitlinien, unseren vorherigen Stellungnahmen und der Versorgung.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab ist CA209-142, eine Kohortenstudie mit dem primären Endpunkt der Ansprechrate. 76% der eingeschlossenen Patient*innen hatten ≥ 2 Vortherapien erhalten. Die molekulare Analyse zum Studieneinschluss erfolgte lokal.
- 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%. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der erwarteten Überlebensraten in diesem Kollektiv. Das zeigt auch der indirekte Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers mit Daten aus einer Flatiron-Health-Real-World-Kohorte. Allerdings unterscheidet sich die Vortherapie in dem Vergleichskollektiv deutlich von den Patient*innen der Zulassungsstudie.
- Die Nebenwirkungen von Nivolumab + Ipilimumab entsprechen dem bekannten Profil der Substanzklasse. Die Therapieabbruchrate von 20% aufgrund von Nebenwirkungen ist hoch.

Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit metastasiertem, MSI+, kolorektalen Karzinom ist ein Durchbruch. Nivolumab + Ipilimumab ist eine weitere Option bei Patient*innen, die keinen Immuncheckpoint-Inhibitor in der Erstlinientherapie erhalten haben.

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 Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt [1].

Die Prognose von Patient*innen mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Bei lokal begrenztem Kolonkarzinom in den Stadien I-III steht die Operation an erster Stelle. In Stadium III und in Subgruppen des Stadiums II senkt eine adjuvante Chemotherapie das Rückfallrisiko [2, 3].

3. Stand des Wissens

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 35-45% der Patient*innen Fernmetastasen auf. Die Rückfallrate ist am höchsten in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose, nach mehr als 5 Jahren sind Rückfälle selten. Bei der Mehrzahl der Patient*innen im Stadium IV ist die Therapieintention palliativ. Für Patient*innen, deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel und dem *RAS* Status bestimmt. Die Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie erfolgt individualisiert. Folgende Grundsätze sollten Beachtung finden [3]:

- Nach Therapie mit einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden.
- Nach Vortherapie mit Oxaliplatin sollte Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden.
- Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Irinotecan-basierte Therapie gewählt worden sein, sollte in der Zweitlinientherapie FOLFOX+ Bevacizumab Einsatz finden.
- Eine Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamt-Überlebenszeit.
- Patient*innen mit *RAS* Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen EGFR Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus EGFR Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden.
- Cetuximab und Panitumumab sind bei Chemotherapie-refraktären Patient*innen äquieffektiv. Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata stellt keinen Therapiestandard dar, das gilt auch vice versa.
- Für Patient*innen, die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt wurden, kann eine FOLFIRI-Chemotherapie mit dem antiangiogenetisch wirksamen Aflibercept kombiniert werden. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- In der Zweitlinientherapie führt die Kombination des antiangiogenetisch wirksamen Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI bei Patient*innen, die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.
- Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien und monoklonalen Antikörper führen der orale Multikinase-Inhibitor Regorafenib oder das Fluoropyrimidin Trifluridin / Tipiracil zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Bei Patient*innen mit *BRAF* Mutation führt die Hinzunahme von Vemurafenib zu Cetuximab/Irinotecan zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,42; Median 2,4 Monate).
- Bei Patient*innen mit HER2-Positivität besteht die Therapieoption einer HER2-gezielten Therapie.

Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert [4, 5]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Defekten der homologen DNS-Rekombination. Diese treten bei bis zu 15% der Patient*innen mit kolorektalem Karzinom auf. Etwa ein Fünftel dieser Defekte ist hereditär, die Mehrzahl ist erworben [6-10]. 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.

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

Tabelle 2: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren Patient*innen mit MSI-H, metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
CA209-142, [11]	≥1 Vortherapie		Nivolumab	74	31,1 ⁶	n. e. ⁷	n. e.
CA209-142, [12]	≥1 Vortherapie		Nivolumab + Ipilimumab	119	64,7	n. e.	n. e.
KEYNOTE-164, [13]	≥1 Vortherapie		Pembrolizumab	63	33	4,1	n. e.
	≥2 Vortherapien		Pembrolizumab	61	33	2,3	31,4

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

Die Daten zu Nivolumab + Ipilimumab führten im Juli 2018 zur Zulassung durch die FDA und im Juni 2021 zur Zulassung in der EU.

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Patient*innen-individuelle Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

Nach Festlegung des G-BA für dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung sollen dabei die folgenden Substanzen berücksichtigt werden:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patient*innen mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patient*innen mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patient*innen mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patient*innen mit RAS Wildtyp)
- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patient*innen mit BRAF-V600E Mutation)

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die offene Kohortenstudie CA209-142. Aus dieser Studie ist die Kohorte 2 für die Nutzenbewertung relevant. Die internationale Studie wurde in 8 Ländern durchgeführt, deutsche Zentren waren nicht beteiligt.

Alle Fluoropyrimidin-haltigen Vortherapien erfolgten in der adjuvanten oder neoadjuvanten, nicht in der metastasierten Situationen.

Bei 70 der 119 Patient*innen war der MSI-H-Status zentral bestätigt worden.

Bei 30% der Patient*innen war ein Lynch-Syndrom bekannt.

Der letzte Datenschnitt wurde im Oktober 2020 durchgeführt.

Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patient*innen mit metastasiertem, kolorektalen Karzinom nach Vortherapie. Die Gesamtüberlebenszeit im Nivolumab + Ipilimumab war kein primärer Endpunkt von CA209-142.

Die Kombination von Nivolumab + Ipilimumab führte zu einer Überlebensrate von 70,5% nach 52 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum letzten Datenschnitt nicht erreicht.

Der pharmazeutischen Unternehmer vergleicht die Daten von CA209-142 mit Daten aus der Flatiron-Datenbank. Hier zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab.

Soweit für uns erkennbar, lag die Rate der mit ≥ 2 Vorbehandlungen in der Zulassungsstudie bei 76,5% (in Übereinstimmung mit den Daten der zugehörigen Publikation) und beim Kollektiv der Flatiron-Datenbank bei 4,8%. Das wäre ein sehr deutlicher Unterschied, der die Vergleichbarkeit der Kollektive in Frage stellt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate

Nivolumab + Ipilimumab führte zu einer Rate progressionsfreien Überlebens nach 52 Monaten von 52,8%. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum letzten Datenschnitt nicht erreicht.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate der vom Prüfarzt bestimmten Remissionen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Diese Ansprechrate (ORR) lag im Dossier bei 64,1%, in der dazu gehörigen Publikation [12] bei 54,6%.

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

Die Lebensqualität und Parameter des Patient-Reported Outcome wurden in CA209-142 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und von EQ-5D VAS erfasst. Der Vergleich erfolgt intraindividuell mit dem Ausgangsbefund. Dabei ergaben sich im EORTC QLQ-C30 bei den Parametern des globalen Gesundheitsstatus, der körperlichen, der emotionalen sowie der sozialen Funktion jeweils tendenziell höhere Raten von Patient*innen mit einer Verbesserung als einer Verschlechterung.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 67,2%. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Nivolumab + Ipilimumab waren Diarrhoe, Fatigue, Pruritus, Fieber, erhöhte Transaminasen, Hypothyreose, Übelkeit und Hautausschlag.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 20,2%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf die methodischen Aspekte des indirekten Vergleichs mit den Daten aus der Flatiron-Datenbank.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [14, 15].

ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab + Ipilimumab: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Checkpoint-Inhibitoren gehören zu den hochwirksamen Arzneimitteln beim metastasierten kolorektalen Karzinom mit MSI-H (dMMR). Das wissen und erleben wir seit 5 Jahren, deshalb war die Zulassung von Immuncheckpoint-Inhibitoren sehr willkommen. Nivolumab + Ipilimumab führt ebenso wie das ebenfalls bei diesen Patient*innen zugelassene Pembrolizumab zu hohen Remissionsraten, zu einer langen progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer hohen Gesamtüberlebensrate. Im Kontext der Nutzenbewertung zu diskutieren sind:

Indirekter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs der Mortalität aus der Zulassungsstudie und aus Daten der Flatiron-Health-Real-World-Kohorte vor. Diese zeigt einen deutlichen Vorteil zugunsten der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Problematisch ist, dass in der Flatiron-Datenbank fast ausschließlich Patient*innen ohne intensive Vortherapie dokumentiert wurden, während in der Zulassungsstudie mehr drei Viertel der Patient*innen solche Vortherapie erhielten. Andererseits ist zu erwarten, dass das Kollektiv der Zulassungsstudie aufgrund der deutlich weiter fortgeschrittenen Grundkrankheit eine schlechtere Prognose hatte. Dadurch ist ein solcher Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab inhaltlich noch höher zu bewerten, formal wurden allerdings „Äpfel mit Birnen verglichen“.

Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Nach unserer Bewertung gehört die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren jetzt in die Erstlinientherapie des metastasierten, MSI-H+, kolorektalen Karzinoms [16, 17]. Ob eine erneute Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab in der Zweit- oder Drittlinientherapie wirksam ist, ist unklar.

Wichtiger ist die Frage, welcher Immuncheckpoint-Inhibitor bzw. welche Kombination derzeit die wirksamste Option ist und wie das Nutzen-Schaden-Verhältnis mit Abwägung stärkerer Nebenwirkungen ist. Die Abbruchrate von 20% für die Kombination Nivolumab + Ipilimumab ist hoch, allerdings bei einem intensiv vorbehandelten Kollektiv. Möglicherweise kann die Reduktion der Ipilimumab-Dosis die Nebenwirkungsrate relevant senken, ohne die Wirksamkeit zu reduzieren [18]

Jetzt sind dringend Daten direkt vergleichender, randomisierter Studien erforderlich.

Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit metastasiertem, MSI+, kolorektalen Karzinom ist ein Durchbruch. Nivolumab + Ipilimumab ist eine weitere Option bei Patient*innen, die keinen Immuncheckpoint-Inhibitor in der Erstlinientherapie erhalten haben.

7. Literatur

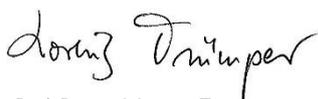
1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe, Berlin 2019. www.gekid.de
2. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
3. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Status Oktober 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. 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)
5. 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)
6. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer 100:266-273, 2009. DOI: [10.1038/sj.bjc.6604867](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604867)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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/S1473-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(17)30422-9)
12. 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)
13. 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)
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

16. André F, Shiu KK, Kim TW et al.: Pembrolizumab in microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med 383:2207-2218, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2017699](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699)
17. André F, Shiu KK, Kim TW et al.: Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO 2021, Abstract 3500. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/195775>
18. Lenz H-J, van Cutsem E, Limon ML et al.: First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol Oct 12, 2021, Online ahead of print. [10.1200/JCO.21.01015](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01015)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Christian Pox (Medizinische Klinik, St. Joseph-Stift Bremen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

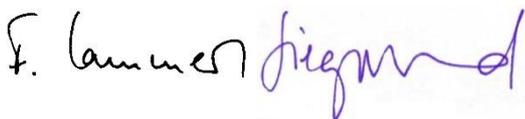


Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. Frank Lammert
Präsident

Prof. Dr. Britta Siegmund
Vorstand Leitlinien und
Stellungnahmen