



## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10578 Berlin

22. Juli 2021

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

#### **Pembrolizumab**

**(neues Anwendungsgebiet, metastasiertes kolorektales Karzinom)**

**veröffentlicht am 1. Juli 2021**

**Vorgangsnummer 2021-04-01-D-653**

**IQWiG Bericht Nr. 1144**

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. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab 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 erste Verfahren in dieser molekulargenetisch definierten Subpopulation. Pembrolizumab ist zugelassen zur Erstlinientherapie des metastasierten, kolorektalen Karzinoms mit Nachweis dieser molekularen Marker. 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	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für intensive Therapie geeignet	<p>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"> <li>• 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)</li> <li>• 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)</li> <li>• 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) oder Irinotecan (FOLFIRI) und einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) – (nur für Patient*innen mit RAS Wildtyp)</li> <li>• 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) oder Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab</li> </ul>	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt
für intensive Therapie nicht geeignet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU + Folinsäure ± Bevacizumab</li> <li>• Capecitabin ± Bevacizumab</li> <li>• 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab</li> <li>• 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab</li> </ul>				

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT für die vom G-BA gebildete Subgruppe von Patient\*innen, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, entspricht nicht den Leitlinien und der Versorgung. Hierzu zählen nur Patient\*innen, für die ausschließlich eine Fluoropyrimidin-haltige Kombinationschemotherapie +/- Bevacizumab oder Best Supportive Care geeignet ist.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist KEYNOTE 177, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus Chemotherapie +/- Cetuximab oder +/- Bevacizumab, nach patientenabhängiger Wahl des Investigators.
- Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie +/- Cetuximab oder +/- Bevacizumab zur (jeweils statistisch signifikanten) Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zur Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen und zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität.
- Pembrolizumab führte zu einer statistisch nicht signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit und der Überlebensrate nach 36 Monaten. Der Einfluss von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Crossover-Rate von 60% beeinflusst (und somit möglicherweise unterschätzt).

- Die Nebenwirkungen von Pembrolizumab entsprechen dem bekannten Profil der Substanzklasse.

Pembrolizumab ist eine klinisch relevante, therapeutische Verbesserung für Patient\*innen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Nachweis von MSI-H bzw. dMMMR. Formal erfüllt Pembrolizumab alle Kriterien von „PFS plus“, i. e. deutliche Verlängerung des primären Studienendpunkts der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,6) in Kombination mit Verbesserungen bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten, hier Reduktion der Nebenwirkungen und Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, mit (partiell) Übersetzen des Vorteils hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit.

## 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].

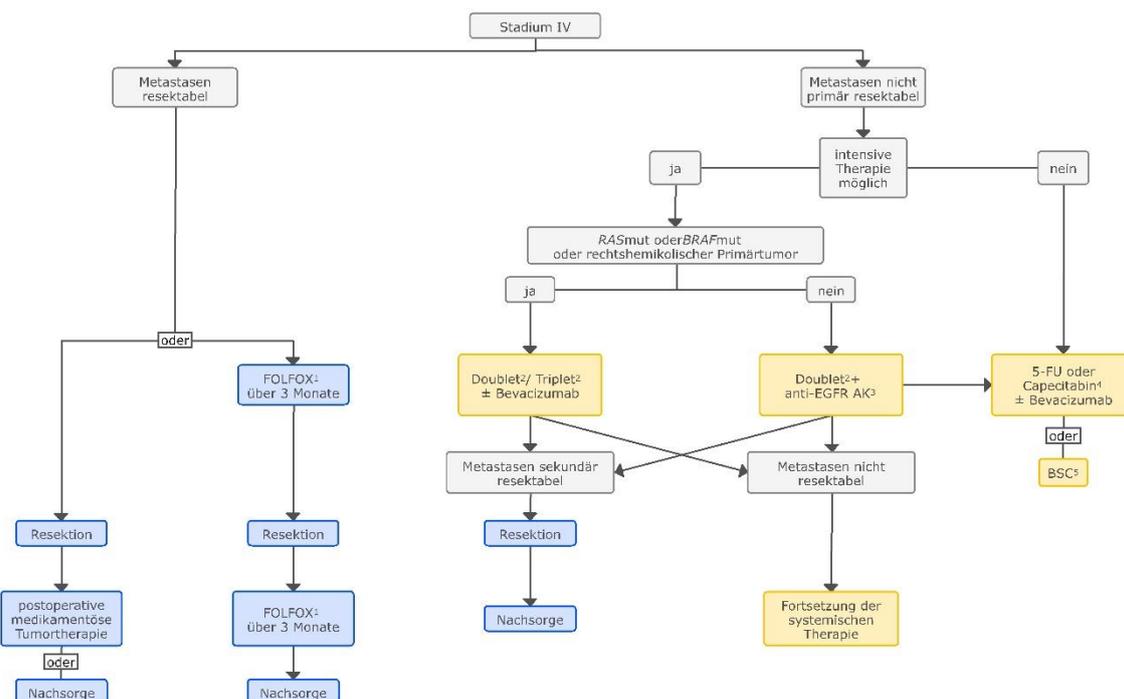
## 3. Stand des Wissens

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 einer Subgruppe von Patient\*innen ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich. Bei der Mehrzahl der Patient\*innen im Stadium IV ist die Therapieintention palliativ. Die Auswahl der Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombination werden durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Entscheidend sind

- mit dem Patient\*innen festgelegte Behandlungsziele
- bisheriger Verlauf der Erkrankung
- Biologie der Erkrankung, z. B. *RAS*- und *BRAF*-Mutationsstatus sowie Lokalisation des Primärtumors
- vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie
- therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität
- erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität

Der bisherige Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

### **Abbildung 1: Therapiestruktur im Stadium IV**



#### Legende:

<sup>1</sup> Doublet – Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan;

<sup>2</sup> Triplet – Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan;

<sup>3</sup> anti-EGFR AK – Antikörper gegen den EGF Rezeptor;

<sup>4</sup> auch bei Patient\*innen mit RAS WT und BRAF WT besteht die Option einer Monotherapie, wird aber wegen der geringeren Wirksamkeit nicht als Erstlinientherapie empfohlen;

<sup>5</sup> BSC – Best Supportive Care

Bei Patient\*innen, die aufgrund ihres Allgemeinzustands (keine schwere Komorbidität) eine intensive Chemotherapie erhalten können, kann diese durchgeführt werden als

- Doublet (Zweifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus ein weiteres Zytostatikum (Irinotecan oder Oxaliplatin) oder
- Triplet (Dreifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus Irinotecan und Oxaliplatin.

Die Hinzunahme eines monoklonalen Antiköpers zur Kombinationschemotherapie steigerte in vielen Studien die Remissionsraten, das progressionsfreie Überleben, teilweise auch das Gesamtüberleben. Durch die Kombination von Chemotherapie und monoklonalen Antikörpern kann eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von etwa 10 Monaten und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 30 Monaten erreicht werden [4, 5]. Aufgrund des Wirkmechanismus der Anti-EGFR-Antikörper orientiert sich die Wahl der Medikamente am *RAS*- und *BRAF*-Mutationsstatus sowie am Sitz des Primärtumors.

Bei Rezidiv oder Refraktärität wurden in den letzten Jahren weitere, zielgerichtete Arzneimittel bei Patient\*innen mit metastasiertem, kolorektalen Karzinom entwickelt und z. T. auch bereits zugelassen [6-9].

Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient\*innen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert [10, 11]. 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 [12-16]. 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.

Der Nachweis von nachhaltigen Remissionen bei vorbehandelten Patient\*innen mit MSI führte 2020 zur Zulassung von Pembrolizumab durch die FDA im Rahmen einer „tumornagnostischen“ Indikation.

Daten zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient\*innen mit metastasiertem, kolorektalen Karzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren Patient\*innen mit MSI-H, metastasiertem kolorektalen Karzinom**

Erstautor / Jahr	Patient*innen	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> )
CheckMate 142, Overman [17]	≥1 Vortherapie		Nivolumab	74	31,1 <sup>6</sup>	n. e. <sup>7</sup>	n. e.
CheckMate 142, [18]	≥1 Vortherapie		Nivolumab + Ipilimumab	119	55	n. e.	n. e.
KEYNOTE-164, Le [19]	≥1 Vortherapie		Pembrolizumab	63	33	4,1	n. e.
	≥2 Vortherapien		Pembrolizumab	61	33	2,3	31,4
KEYNOTE-177, André [20, 21]	keine Vortherapie	Chemotherapie +/- Cetuximab oder Bevacizumab	Pembrolizumab	307	33,1 vs 45,1	8,2 vs 16,5	50 vs 61 0,74 p = 0,0359

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <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;

Die Daten zu Pembrolizumab in der Erstlinientherapie führte im Juni 2020 zur Zulassung durch die FDA, im Januar 2021 zur Zulassung in der EU.

#### 4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Patient\*innen-individuelle Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und dabei die folgenden Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika und der Angiogenese-Inhibitoren als Mono- oder Kombinationstherapie berücksichtigt:

Patient\*innen für intensive Therapie geeignet:

- 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)
- 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) oder Irinotecan (FOLFIRI) und einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) – (nur für Patient\*innen mit RAS Wildtyp)

- 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) oder Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab

Patient\*innen für intensive Therapie nicht geeignet:

- 5-FU + Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab
- 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab

Die beiden letztgenannten Regime werden nicht bei Patient\*innen empfohlen, die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind [2].

## **4. 2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, multizentrische, offene Studie KEYNOTE 177. Patient\*innen mit MSI-H/dMMMR wurden 1:1 randomisiert. Die Wahl der Therapie im Kontrollarm stand dem jeweiligen Zentrum im Rahmen der zentrumsinternen Standards offen.

Cross-over/Switching war bei Progress im Protokoll erlaubt. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Letzter Datenschnitt für das Dossier war der 19. Februar 2020. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [20]. Der finale Datenschnitt wurde am 19. Februar 2021 durchgeführt [21].

## **4. 3. Endpunkte**

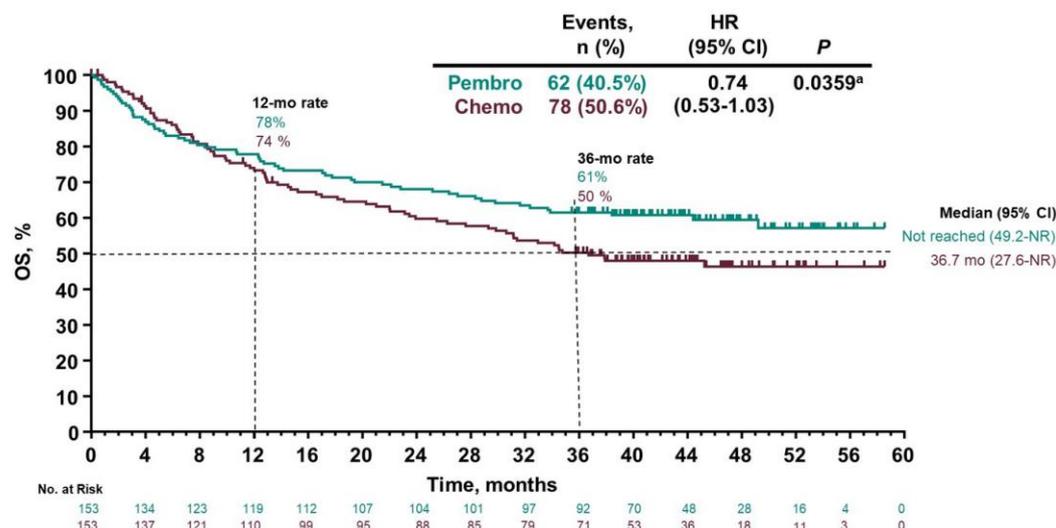
### **4. 3. 1. Mortalität**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patient\*innen mit metastasiertem, kolorektalen Karzinom nach Vortherapie. Die Gesamtüberlebenszeit im Pembrolizumab war koprimärer Endpunkt von KEYNOTE 177.

Die Monotherapie mit Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie +/- Anti-EGFR-AK oder Bevacizumab zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74). Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde um 11 Monate verlängert. Die Daten des finalen Datenschnittes sind in Abbildung 2 dargestellt [21].

**Abbildung 2: Gesamtüberlebenszeit (finaler Datenschnitt)**

## Overall Survival



<sup>a</sup>Pembrolizumab was not superior to chemotherapy for OS as one-sided  $\alpha > 0.0246$ . Pre-specified sensitivity analyses to adjust for crossover effect by rank-preserving structure failure time model and inverse probability of censoring weighting showed OS HRs of 0.66 (95% CI 0.42-1.04) and 0.77 (95% CI 0.44-1.38). Data cut-off: 19Feb2021.

Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ist statistisch nicht signifikant. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes hatten 56 der 154 Patient\*innen aus dem Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm gewechselt. Darüber hinaus hatten 37 Patient\*innen in der Folgetherapie einen anderen PD-1/PD-L1-Inhibitor erhalten. Formal ergab sich eine Crossover-Rate von 36,4% innerhalb der Studie; hinzu kommt ein relevanter Anteil von Crossover außerhalb der Studie, in der täglichen Praxis, so dass sich eine Crossover-/Switching-Rate von 60,4% ergibt. Dadurch kann der Einfluss von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden.

Die Korrektur für das Crossover mittels des Rank-Preserving Structure Failure Time Modells ergibt eine Hazard Ratio von 0,66 (KI 0,42-1,04) und mittels des Inverse Probability of Censoring Weighting eine Hazard Ratio von 0,77 (KI 0,44-1,38).

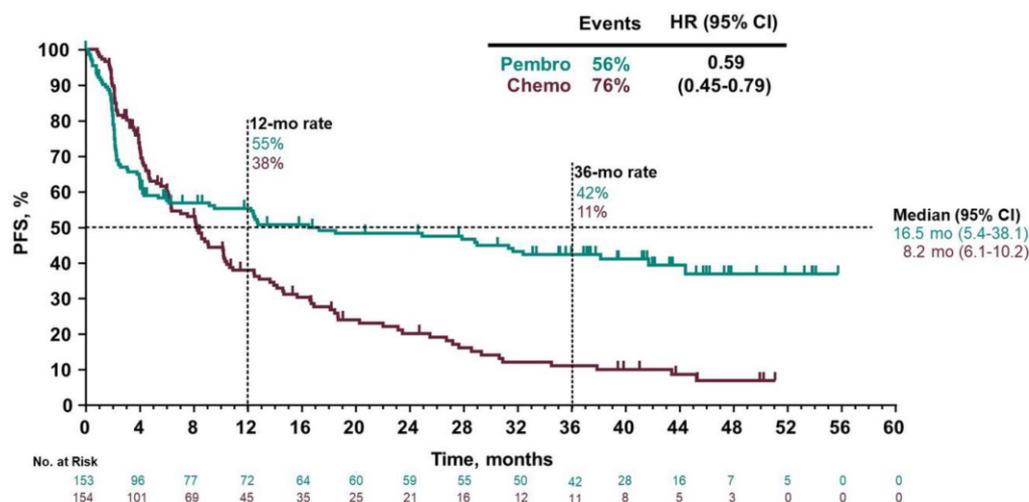
### 4. 3. 2. Morbidität

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

Pembrolizumab führte gegenüber dem Kontrollarm zur statistisch hochsignifikanten Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit (8,3 Monate; HR 0,60). Von besonderer Relevanz ist die hohe Zahl von Patient\*innen ohne Progress nach >24 Monaten. Die Daten des finalen Datenschnittes sind in Abbildung 3 dargestellt [21].

### Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben (finaler Datenschnitt)

## Progression-Free Survival



Data cut-off: 19Feb2021.

Die Remissionsrate liegt im Chemotherapie-Arm bei 33,1%, unter Pembrolizumab bei 45,1%.

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

Die Lebensqualität und Parameter des Patient-Reported Outcome wurden in KEYNOTE 177 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und eEORTC QLQ-CR29 erfasst. Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab beim globalen Gesundheitsstatus, in den Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion und Soziale Funktion.

### 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag mit **56** vs **78**% unter Pembrolizumab signifikant niedriger als im Kontrollarm. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Pembrolizumab waren Diarrhoe (44%), Fatigue (38%), Übelkeit (31%), abdominelle Schmerzen (24%), Erbrechen (22%), Arthralgie (18%) und Erhöhung der Körpertemperatur (16%). Eine Anämie im Grad  $\geq 3$  trat bei 5% der Patient\*innen auf.

### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Analysen in der Gruppe der Patient\*innen, die für eine intensive Therapie geeignet sind, sind nachvollziehbar.

## 5. 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 Pembrolizumab sehr willkommen. Pembrolizumab führt bei diesen Patient\*innen zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Lebensqualität. Im Kontext der Nutzenbewertung zu diskutieren sind:

### Subgruppen / Subpopulationen

Der G-BA legt eine Subgruppe von Patient\*innen fest, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Das ist sinnvoll und entspricht unseren Empfehlungen. Allerdings wird hier durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Gabe von Irinotecan bzw. Oxaliplatin eine neue Definition geschaffen, die nicht den Leitlinien entspricht. Konkret würden wir Patient\*innen, die für eine Therapie mit 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin / Irinotecan + Bevacizumab geeignet sind, in die Gruppe der intensiv behandelbaren Patient\*innen einordnen. Bei den nicht intensiv behandelbaren Patient\*innen beschränkt sich die Empfehlung auf Fluoropyrimidine.

Darüber hinaus gibt es andere, toxizitätsbestimmende Faktoren wie bestimmte Polymorphismen im DPD-Stoffwechsel, die einen stärkeren Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil haben. Nur Patient\*innen, bei denen als einzig geeignete systemische Therapie die Gabe von Fluoropyrimidinen +/- Bevacizumab möglich ist, würden wir als „nicht für intensive Therapie geeignet“ einordnen.

### Datenschnitt

Zwischenzeitlich liegt der finale Datenschnitt von KEYNOTE 177 vor. Er zeigt gegenüber dem Datenschnitt des Dossiers keine durchgreifenden Änderungen. Die Anzahl von Patient\*innen im Kontrollarm mit Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Progress ist etwas angestiegen.

### Endpunkte

Aufgrund der schon vorliegenden Daten zur Wirksamkeit von Pembrolizumab beim rezidierten/refraktären, kolorektalen Karzinom war im Studiendesign ein Crossover unabdingbar. Insgesamt erhielten 60% der Patient\*innen des Kontrollarms einen Immuncheckpoint-Inhibitor bei Progress. Das erklärt den positiven Verlauf des Kontrollarms mit dem angedeuteten Plateau, beeinträchtigt aber die Gesamtauswertung.

Insgesamt ist diese Studie ein Paradebeispiel für das Modell des „PFS plus“: Es sieht keinen Zusatznutzen bei alleiniger Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, aber bei Vorliegen weiterer patientenrelevanter Vorteile vor. Diese sind in KEYNOTE 177 mit der Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen und der Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität eindeutig gegeben.

### Wirksamkeit bei weiteren Patient\*innen

Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in unselektionierten Patient\*innenkollektiven mit metastasiertem, kolorektalen Karzinom haben bisher keine signifikanten Vorteile für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren gezeigt. Entscheidend für die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren scheint die Rate von immunogenen Neo-Antigenen auf der Zelloberfläche zu sein. Sie korreliert mit hoher Mutationslast (Tumor Mutational Burden, TMB), mit den oben beschriebenen Defekten der homologen Rekombination (dMMR), aber auch mit anderen molekularen Veränderungen wie *POLE/POLD1*-Varianten. Die weitere zellbiologische Definition solcher Risikokollektive kann helfen, das geeignete Patient\*innenkollektiv noch besser zu beschreiben.

Pembrolizumab ist ein Durchbruch für Patient\*innen mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, der durch die Zulassung für die Erstlinientherapie jetzt endlich auch in der Regelversorgung angekommen ist.

## **6. 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](http://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, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2018. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@guideline/html/index.html)
4. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al.: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1065-1075, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
5. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al.: Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317:2392-2401, 2017. DOI:[10.1001/jama.2017.710](https://doi.org/10.1001/jama.2017.710)
6. De Cuyper A, van den Eynde M, Machiels JP: HER2 as a Predictive Biomarker and Treatment Target in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 19:65-72, 2020. DOI:[10.1016/j.clcc.2020.02.007](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.007)
7. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. /NEJMoa1714448 DOI:[10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
8. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
9. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al.: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381:1632-1643, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075)
10. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
11. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413
12. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273
13. 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* 2010;127:2569-2575.
14. 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* 2004;3:73-78.
15. Goel A, Boland CR. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012;143(6):1442-1460.e1.
16. 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* 2019;37:1217-1227.
17. 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* 2017;18:1182-1191.
18. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: clinical

- update. J Clin Oncol 2020;38:4 Suppl:11-11. abstract.
19. 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;38:11-19.
  20. 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)
  21. 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>

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) PD Dr. Christian Pox (Medizinische Klinik St. Joseph-Stift Bremen), Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick (Ruhruniversität, St. Josef-Hospital Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Bochum), Prof. Dr. Sebastian Stintzing (Charité Universitätsmedizin Berlin, Charité Mitte, Berlin) und Dr. Jana Striefler (Charité Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Virchow 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

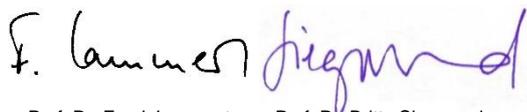


Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand



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

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Prof. Dr. med. Anke Reinacher-Schick  
Vorsitzende