



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Pembrolizumab

Vom 16. September 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	24
4.	Verfahrensablauf.....	24
5.	Beschluss .....	26
6.	Anhang .....	39
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>48</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	48
2.	Bewertungsentscheidung.....	48
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
2.2	Nutzenbewertung .....	48
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>49</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	50
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	55
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	56
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	56
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	58
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	58

5.2	Stellungnahme der DGHO, AIO, DGVS .....	84
5.3	Stellungnahme der Merck Serono GmbH .....	112
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG .....	118
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH .....	128
5.6	Stellungnahme des Universitätsklinikums Köln (Prof. Büttner).....	133
5.7	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	139
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	144
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>150</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	150
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	163

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Januar 2021 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 16. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Pembrolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 05. November 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. März 2021 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation**

#### Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

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

- 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 Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinoms, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab

oder

- Capecitabin ± Bevacizumab

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms die Wirkstoffe Capecitabin, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Calciumfolinat, Mitomycin, Irinotecan, Bevacizumab, Panitumumab und Cetuximab zur Verfügung.

zu 2.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der vorliegenden Therapiesituation nicht in Betracht.

zu 3.

Für die Erstlinienbehandlung im Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß der vorliegenden Evidenz, liegen für Mitomycin keine aktuellen Empfehlungen für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms in der Erstlinie vor.

Gemäß der vorliegenden Evidenz soll für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms, bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustands (keine schwere Komorbidität) eine intensive Chemotherapie erhalten können, grundsätzlich ein Fluoropyrimidin-basiertes Therapieregime gewählt werden. Hierbei liegt für die Kombinationstherapien bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) sowie 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) entsprechende Evidenz vor. Für die Kombination aus einem Fluoropyrimidin-basierten Therapieregime mit Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) liegt hingegen keine hinreichende Evidenz vor.

Zusätzlich stehen mit den anti-EGFR-Antikörpern Cetuximab und Panitumumab (sofern ein RAS-Wildtyp vorliegt) und dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab weitere, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoptionen in der Erstlinientherapie zur Verfügung, die jeweils mit den Fluoropyrimidin-basierten Kombinationschemotherapien kombiniert werden können.

Bevacizumab kann laut vorliegender Evidenz in Kombination mit den genannten Chemotherapien für Patientinnen und Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind und eine RAS-Mutation aufweisen, in der Erstlinie angezeigt sein. Ob Bevacizumab in dieser Therapiesituation Vorteile zeigt ist nicht hinreichend geklärt. Die aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften weisen die Behandlung mit Bevacizumab als Behandlungsoption aus. Hierbei sei zu berücksichtigen, dass die Behandlung mit Bevacizumab mit einem bedeutsamen Nachteil bezüglich unerwünschter Ereignisse verbunden sein kann. Daher soll Bevacizumab nur in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität in Übereinstimmung mit Komorbidität, Unverträglichkeiten und Patientenpräferenz berücksichtigt werden.

In Bezug auf Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp wird laut der Evidenz eine anti-EGFR Therapie für die Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI bei Vorliegen eines Primärtumors im linkseitigen Kolon empfohlen.

Somit Gemäß der vorliegenden Evidenz existieren demnach patientenindividuelle Kriterien (all-RAS Mutationsstatus, Lokalisation des Primärtumors, Risiko für durch Bevacizumab induzierte Toxizität), welche die Auswahl des Therapieregimes, für Patientinnen und Patienten, die für eine individuelle Therapie geeignet sind, bestimmen sollen.

Aus den genannten Gründen wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der Fluoropyrimidin-basierten Kombinations-Chemotherapien FOLFOX oder FOLFIRI, gegebenenfalls in Kombination mit einer anti-EGFR Substanz (Cetuximab oder Panitumumab) oder Bevacizumab und in Abhängigkeit der Kriterien RAS-Mutationsstatus, Primärlokalisierung des Tumors und Toxizitätsprofil von Bevacizumab, als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subgruppe festgelegt.

Für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, wird für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, eine Therapie mit 5-Fluorouracil + Folinsäure oder Capecitabin jeweils mit oder ohne Zugabe von Bevacizumab empfohlen. In der aktuellen S3 Leitlinie wird außerdem die Gabe einer dosisreduzierten Kombinationschemotherapien mit Oxaliplatin oder Irinotecan als Therapieoption für diese Patientengruppe benannt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde für die Patientenpopulation b) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- 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

Mit der Streichung der dosisreduzierten Kombinationschemotherapien mit Oxaliplatin oder Irinotecan wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten schriftlichen Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie den Aussagen der Vertreter der Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine direkten Folgen für die Bewertung des Zusatznutzens für die betroffene Patientenpopulation b), da auch nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen.

### **2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Studie KEYNOTE 177 zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von einer Chemotherapie (Folinsäure + 5-Fluorouracil (5-FU) + Oxaliplatin [FOLFOX], angewendet als modifiziertes Schema mFOLFOX6, oder Folinsäure + 5-FU + Irinotecan [FOLFIRI]) ± Bevacizumab oder Cetuximab vor.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorangegangene systemische Therapie im metastasierenden Stadium erhalten haben.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Daher ist davon auszugehen, dass die in die Studie KEYNOTE 177 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich für eine intensive Therapie geeignet waren.

In die Studie KEYNOTE 177 wurden insgesamt 307 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Dabei wurde vor Randomisierung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt festgelegt, welche der genannten Therapien die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Zuteilung zum Kontrollarm erhalten sollte.

Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Nutzenbewertung wurde die im Dossier aufbereitete, a priori geplante, Interimsanalyse nach ca. 209 PFS-Ereignissen vom 19.02.2020 der Studie KEYNOTE 177 herangezogen. Der finale Datenschnitt vom 19.02.2021, dessen Ergebnisse im Rahmen der Stellungnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht wurden, wurde nicht nachbewertet.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität



## *Gesamtüberleben*

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Pembrolizumab festgestellt.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wurde in der Studie KEYNOTE 177 definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Die Beurteilung der Krankheits- bzw. Tumorprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien in der Version 1.1. Die primäre Analyse basiert auf der Tumorbewertung durch ein verblindetes, unabhängiges Bewertungskomitee (BICR). Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zum Kontrollarm.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29)*

Die Krankheitssymptomatik der Studienteilnehmer wurde mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des für das kolorektale Karzinom spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-CR29 erhoben.

Für beide Fragebogen unterschieden sich die Erhebungszeitpunkte innerhalb der Behandlungszyklen zwischen den Studienarmen. Im Interventionsarm fanden alle Erhebungen jeweils zu Beginn eines neuen Zyklus statt, während im Kontrollarm die Erhebungen zu den Wochen 9, 27 und 45 in der Mitte des Zyklus lagen. Dies führt dazu, dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird.

Im Gegensatz zum Interventionsarm werden im Kontrollarm demnach auch Erhebungen zu einem Zeitpunkt mit potenziell höherer Belastung durch die Behandlung (Erhebung in der Mitte des Zyklus) berücksichtigt. Daraus ergibt sich eine potenzielle Verzerrung zugunsten der Intervention.

Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme trotz der in der Dossierbewertung des IQWiG dargelegten Kritik nicht vor.

Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik liefern daher keine belastbaren Ergebnisse, weshalb diese als nicht verwertbar angesehen werden.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EQ-5D VAS zu. Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.

### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit den Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie dem für das kolorektale Karzinom spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-CR29. Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.

### Nebenwirkungen

#### 1. *Unerwünschte Ereignisse (UE Gesamt)*

In der Studie KEYNOTE 177 haben 97,4 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 99,3 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

#### 2. *Schwerwiegende UEs*

Für den Endpunkt schwerwiegende UEs (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab.

#### 3. *Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab.

#### 4. *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### 5. *Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### 6. *Immunvermittelte SUEs*

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab.

## 7. Spezifische UE

Für die spezifischen UEs Schleimhautentzündung (UEs), Appetit vermindert (UEs), periphere Neuropathie (UEs), periphere sensorische Neuropathie (UEs), Epistaxis (UEs), Alopezie (UEs), palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Erschöpfung (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Hypokaliämie (schwere UEs) sowie für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab.

Für den Endpunkt Arthralgie (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen überwiegend positive Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab. Vor allem die Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie den schweren unerwünschten Ereignissen stellen dabei eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen dar. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den immunvermittelten SUE sowie überwiegend Vorteile in den spezifischen UEs.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 177 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie wird eine Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie mit einer Behandlung mit FOLOFX oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab verglichen.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Pembrolizumab festgestellt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 sowie EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Eine Bewertung, wie sich die Therapie mit Pembrolizumab gegenüber der Vergleichstherapie auf die krankheitsspezifische Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit auf der Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten nicht möglich. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen überwiegend positive Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit FOLOFX/FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab. Vor allem die Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie den schweren unerwünschten Ereignissen stellen dabei eine deutliche

Verbesserung im therapeutischen Nutzen dar. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den immunvermittelten SUE sowie überwiegend Vorteile in den spezifischen UEs.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse liegt allein bei den Nebenwirkungen ein relevanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Pembrolizumab vor. Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied und für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Somit konnte in den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vorteil für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber dem Vergleichsarm belegt werden.

In der Zusammenschau der Ergebnisse und unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes stellt der G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen geringen Zusatznutzen fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE 177 auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben wird als hoch eingestuft, da eine hohe Rate an progressionsbedingtem Wechsel des Kontrollarms auf eine Folgetherapie mit Pembrolizumab oder eine andere Anti-PD-1/PD-L1-Therapie stattgefunden hat. Auch kann die Richtung der Verzerrung durch den Therapiewechsel nicht bestimmt werden.

Den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wird in der vorliegenden Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Da keine verwertbaren Daten zu diesen Endpunkten vorgelegt wurden, können jedoch keine Aussagen dazu, wie sich Pembrolizumab auf die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, vorgenommen werden.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche in der Summe zur Einschränkung der Aussagesicherheit führen. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

b) Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinoms, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie

Für Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

#### 2.1.4. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie

und

b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

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

- 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 Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse Studie KEYNOTE 177 herangezogen. In der Studie wird Pembrolizumab mit FOLOFX oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab verglichen.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, da unterschiedliche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen die Belastungen durch die Therapien in den patientenberichteten Endpunkten ungleich abbilden.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen überwiegend positive Effekte für Pembrolizumab. Vor allem die Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie den schweren unerwünschten Ereignissen stellen dabei eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen dar.

Unsicherheiten bestehen durch eine hohe Rate an progressionsbedingtem Therapiewechseln auf eine nicht zulassungskonforme Folgetherapie sowie keinen verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse liegt allein bei den Nebenwirkungen ein relevanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Pembrolizumab vor. In den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kann hingegen kein Vorteil für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber dem Vergleichsarm belegt werden. Im Ergebnis stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab

oder

- Capecitabin ± Bevacizumab

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Anzahl von ca. 310–560 Patientinnen und Patienten für beide Patientengruppen zusammen stellt insgesamt eine potentielle Unterschätzung dar, weil die Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die in vorigen Jahren erkrankt sind und deren Erkrankung im aktuellen Jahr in das metastasierende Stadium fortschreitet.

Daher wurden eigene Berechnungen durch das IQWiG ausgeführt. Dafür wird für die Gesamtinzidenz im Stadium IV – also unter Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung aus einem früheren Stadium in das Stadium IV fortgeschritten ist sowie Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierten Erkrankungen – eine Anzahl von 13 927 bis 21 800 Patientinnen und Patienten angenommen, analog zu den Berechnungen im Nutzenbewertungsbeschluss zu Encorafenib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2020). Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR, sowie den GKV-Anteil, werden die vom pU veranschlagten Werte herangezogen. Für den Anteilswerte für die Subpopulation a) und b) werden die oberen Grenzen der vom pU berechneten Spanne

veranschlagt, da in deren Herleitung alle der 10 häufigsten intensiven bzw. nicht intensiven Chemotherapien berücksichtigt wurden.

Es ist zu beachten, dass – insbesondere wegen der eingeschränkten Aktualität der Daten, die der Gesamtinzidenz im Stadium IV zugrunde liegen sowie wegen den Unsicherheiten bei der Bestimmung der MSI-H und dMMR Anteile in Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in der Erstlinie – auch diese Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet sind.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie einen Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter KEYTRUDA potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße:

1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie				
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
FOLFOX 4				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	12	2	24
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	12	2	24
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab				

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
<b>FOLFOX 6</b>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
<b>FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab<sup>3</sup></b>				
<b>FOLFIRI</b>				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1

<sup>3</sup> Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle wird exemplarisch die Dosierung der FIRE-3-Studie herangezogen: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433927> [zuletzt abgerufen am 25.08.2021]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.				
5-Fluorouracil ± Bevacizumab				
5-Fluorouracil (de Gramont)				
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Capecitabin ± Bevacizumab				
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie					
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>	380 mg	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	24	72 x 1 000 mg
	600 mg/m <sup>2</sup>	1.140 mg	2 x 1.000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg -	1 x 400 mg -	26,1	26,1 x 400 mg -
	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg		52,2 x 400 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +
			3 x 100 mg		3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m <sup>2</sup>	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg +	26,1	26,1 x 400 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 100 mg		26,1 x 100 mg
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 800 mg	12	12 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	12	72 x 1 000 mg
	2.400 mg/m <sup>2</sup>	4.560 mg	5 x 1.000 mg		
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) +/- Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
FOLFIRI					
Irinotecan	180 mg/m <sup>2</sup>	342 mg	1 x 300 mg +	26,1	26,1 x 300 mg +
			2 x 40 mg		
Folinsäure	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	26,1	156,6 x 1 000 mg
	2.400 mg/m <sup>2</sup>	4.560 mg	5 x 1.000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +
			3 x 100 mg		3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m <sup>2</sup>	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg +	26,1	26,1 x 400 mg +
			1 x 100 mg		26,1 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinoms, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.					
5-Fluorouracil ± Bevacizumab					
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>	380 mg	1 x 500 mg	52,2	52,2 x 500 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	52,2	156,6 x 1 000 mg
	600 mg/m <sup>2</sup>	1.140 mg	2 x 1.000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Capecitabin ± Bevacizumab					
Capecitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2.375 mg	4600 mg	8 x 500 mg + 2 x 300 mg	243,6	1 948,8 x 500 mg + 487,2 x 300 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg + 34,8 x 100 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,06 €	1,77 €	170,17 €	2 865,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,75 €	1,77 €	21,35 €	373,63 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,06 €	1,77 €	85,42 €	1 465,87 €
Capecitabin 300 mg <sup>4</sup>	30 FTA	36,09 €	1,77 €	1,98 €	32,34 €
Capecitabin 500 mg <sup>4</sup>	120 FTA	151,57 €	1,77 €	11,11 €	138,69 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1 499,40 €	1,77 €	82,40 €	1 415,23 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	308,72 €	1,77 €	16,48 €	290,47 €
5-Fluorouracil 1000 mg <sup>4</sup>	5 ILO	37,18 €	1,77 €	2,07 €	33,34 €
5-Fluorouracil 1000 mg <sup>4</sup>	1 ILO	16,40 €	1,77 €	0,42 €	14,21 €
Folinsäure 500 mg <sup>4</sup>	10 IIL	1 933,89 €	1,77 €	153,10 €	1 779,02 €
Folinsäure 500 mg <sup>4</sup>	5 ILO	972,91 €	1,77 €	76,08 €	895,06 €
Folinsäure 500 mg <sup>4</sup>	1 ILO	200,69 €	1,77 €	15,00 €	183,92 €
Folinsäure 800 mg <sup>4</sup>	5 ILO	1 498,78 €	1,77 €	117,60 €	1 379,41 €
Folinsäure 800 mg <sup>4</sup>	1 ILO	304,38 €	1,77 €	23,20 €	279,41 €
Irinotecan 40 mg	1 IFK	85,32 €	1,77 €	9,41 €	74,14 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	573,66 €	1,77 €	71,20 €	500,69 €
Irinotecan 500 mg	1 IFK	939,85 €	1,77 €	44,08 €	894,00 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	399,05 €	1,77 €	18,41 €	378,87 €
Panitumumab 400 mg	1 IFK	2 578,74 €	1,77 €	144,00 €	2 432,97 €

---

<sup>4</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Panitumumab 100 mg	1 IFK	661,22 €	1,77 €	36,00 €	623,45 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertige Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. August 2021 statt.

Mit Schreiben vom 11. August 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. August 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie



Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. August 2021 1. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

#### **Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. September 2021 (BAnz AT 18.10.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. September 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Pembrolizumab**

Beschluss vom: 16. September 2021

In Kraft getreten am: 16. September 2021

BAnz AT 28.10.2021 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Januar 2021):**

#### Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- c) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

- 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 Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber FOLFOX oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab

oder

- Capecitabin ± Bevacizumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-36) und dem Addendum (A21-105) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und schwerwiegende UE (SUE)
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie KEYNOTE 177: Pembrolizumab vs. FOLFOX oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab (Datenschnitt 19. Februar 2020)

### Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
<b>Gesamtüberleben</b>					
	153	n. e. 56 (36,6)	154	34,8 [26,3; n. b.] 69 (44,8)	0,77 [0,54; 1,09] 0,140

### Morbidität

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>i</sup></b>					
	153	16,5 [5,4; 32,4] 82 (53,6)	154	8,2 [6,1; 10,2] 113 (73,4)	0,60 [0,45; 0,80] < 0,001 AD = 8,3 Monate
<b>Symptomatik</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.				

Symptomatik (EORTC QLQ-CR29)	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
EORTC QLQ-CR29	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	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] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b> <sup>e</sup>					
	153	0,3 [0,1; 0,5] <sup>f</sup> 149 (97,4)	143	0,1 [0,1; 0,1] <sup>f</sup> 142 (99,3)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b> <sup>e</sup>					
	153	24,6 [14,0; n. b.] <sup>f</sup> 62 (40,5)	143	8,0 [3,7; 20,6] <sup>f</sup> 75 (52,4)	0,61 [0,43; 0,85]; 0,004 AD = 16,6 Monate
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b> <sup>e, g</sup>					
	153	10,8 [6,3; 14,1] <sup>f</sup> 86 (56,2)	143	2,1 [1,5; 2,6] <sup>f</sup> 111 (77,6)	0,41 [0,31; 0,55]; < 0,001 AD = 8,7 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	153	n. e. 21 (13,7)	143	n. e. [27,5; n. b.] <sup>f</sup> 17 (11,9)	0,88 [0,46; 1,70]; 0,710
<b>Immunvermittelte SUEs</b> <sup>e, h</sup>					
	153	n. e. 16 (10,5)	143	n. e. 1 (0,7)	12,04 [1,59; 91,28]; 0,016
<b>Immunvermittelte schwere UEs</b> <sup>e, g, h</sup>					
	153	n. e. 14 (9,2)	143	n. e. 3 (2,1)	3,10 [0,88; 10,95]; 0,079
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	153	n. e. 7 (4,6)	143	n. e. 27 (18,9)	0,19 [0,08; 0,44]; < 0,001

Appetit vermindert (PT, UEs)	153	n. e. 36 (23,5)	143	14,9 [6,9; n. b.] <sup>f</sup> 58 (40,6)	0,49 [0,32; 0,74]; < 0,001
Arthralgie (PT, UEs)	153	n. e. 28 (18,3)	143	n. e. 7 (4,9)	3,12 [1,35; 7,19]; 0,008
periphere Neuropathie (PT, UEs)	153	n. e. 1 (0,7)	143	n. e. 27 (18,9)	0,03 [0,00; 0,22]; < 0,001
periphere sensorische Neuropathie (PT, UEs)	153	n. e. 3 (2,0)	143	n. e. 31 (21,7)	0,07 [0,02; 0,22]; < 0,001
Epistaxis (PT, UEs)	153	n. e. 2 (1,3)	143	n. e. 23 (16,1)	0,07 [0,02; 0,28]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	153	n. e. 11 (7,2)	143	n. e. 29 (20,3)	0,29 [0,14; 0,59]; < 0,001
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, UEs)	153	n. e. 1 (0,7)	143	n. e. [17,0; n. b.] <sup>f</sup> 25 (17,5)	0,03 [0,00; 0,19]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	153	n. e. 12 (7,8)	143	n. e. 39 (27,3)	0,24 [0,12; 0,46]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	153	n. e. 31 (20,3)	143	n. e. [9,5; n. b.] <sup>f</sup> 52 (36,4)	0,40 [0,25; 0,63]; < 0,001
Erschöpfung (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	153	n. e. 6 (3,9)	143	n. e. 13 (9,1)	0,32 [0,12; 0,86]; 0,024
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	153	n. e. 14 (9,2)	143	n. e. 23 (16,1)	0,51 [0,26; 0,99]; 0,046

a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  
b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell  
c. p-Wert: Wald-Test  
d. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
e. Gesamtrate ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“  
f. eigene Umrechnung von Wochen in Monate  
g. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
h. prädefinierte PT-Liste des pU (Version 17.1)  
i. Angabe aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; BICR (Blinded Independent Central Review, Primäranalyse)

Verwendete Abkürzungen:  
5-FU: 5-Fluorouracil; AD = Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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-5 Dimensions; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC:

Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

- d) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie:

ca. 320–830 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

ca. 50–125 Patientinnen und Patienten



### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. August 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie einen Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter KEYTRUDA potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin oder Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab	
FOLFOX 4	
Oxaliplatin	4 546,44 €
Folinsäure	4 315,92 €
5-Fluorouracil	495,18 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin oder Patient
Gesamt:	9 357,54 €
Bevacizumab	38 259,21 €
FOLFOX 4 + Bevacizumab	47 616,75 €
Cetuximab	74 604,89 €
FOLFOX 4 + Cetuximab	83 962,43 €
Panitumumab	79 772,56 €
FOLFOX 4 + Panitumumab	89 130,10 €
FOLFOX 6	
Oxaliplatin	4 546,44 €
Folinsäure	3 317,64 €
5-Fluorouracil	495,18 €
Gesamt:	8 359,26 €
FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab	
FOLFIRI	
Irinotecan	16 938,12 €
Folinsäure	7 200,52 €
5-Fluorouracil	1 044,21 €
Gesamt:	25 182,85 €
Bevacizumab	38 259,21 €
FOLFIRI + Bevacizumab	63 442,06 €
Cetuximab	74 604,89 €
FOLFIRI + Cetuximab	99 787,74 €
Panitumumab	79 772,56 €
FOLFIRI + Panitumumab	104 995,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € - 1 235,40 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	24	936 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	24	1 944 €
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €

Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	12	468 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
FOLFIRI					
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Kombinationstherapien					
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €
Panitumumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin oder Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
5-Fluorouracil ± Bevacizumab	
Folinsäure	9 286,48 €
5-Fluorouracil	1 044,21 €
5-Fluorouracil + Folinsäure	10 330,69 €
Bevacizumab	38 259,21 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab	48 589,90 €
Capecitabin ± Bevacizumab	
Capecitabin	2 777,53 €
Bevacizumab	38 508,46 €
Capecitabin + Bevacizumab	41 285,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin oder Patient / Jahr	Kosten/ Patientin oder Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € - 1 235,40 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösungen	39 €	2	52,2	2 035,80 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €

**I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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)  
Pembrolizumab  
(neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. September 2021 (BAnz AT 18.10.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. September 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab drei Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Pembrolizumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Januar 2021):

Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- 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 Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)





- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) – (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber FOLFOX oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab

oder

- Capecitabin ± Bevacizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und schwerwiegende UE (SUE)

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE 177: Pembrolizumab vs. FOLFOX oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab (Datenschnitt 19. Februar 2020)

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	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] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gesamtüberleben	153	n. e. 56 (36,6)	154	34,8 [26,3; n. b.] 69 (44,8)	0,77 [0,54; 1,09] 0,140

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-36) und dem Addendum (A21-105) sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	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] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>l</sup>					
	153	16,5 [5,4; 32,4] 82 (53,6)	154	8,2 [6,1; 10,2] 113 (73,4)	0,60 [0,45; 0,80] < 0,001 AD = 8,3 Monate

Symptomatik

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.				
Symptomatik (EORTC QLQ-CR29)	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab		mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	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] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
EORTC QLQ-C30	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.				
EORTC QLQ-CR29	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	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] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>e</sup>

	153	0,3 [0,1; 0,5] <sup>f</sup> 149 (97,4)	143	0,1 [0,1; 0,1] <sup>f</sup> 142 (99,3)	
--	-----	---	-----	---	--

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>e</sup>

	153	24,6 [14,0; n. b.] <sup>f</sup> 62 (40,5)	143	8,0 [3,7; 20,6] <sup>f</sup> 75 (52,4)	0,61 [0,43; 0,85]; 0,004 AD = 16,6 Monate
--	-----	--	-----	---	---

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>e, 9</sup>

	153	10,8 [6,3; 14,1] <sup>f</sup> 86 (56,2)	143	2,1 [1,5; 2,6] <sup>f</sup> 111 (77,6)	0,41 [0,31; 0,55]; < 0,001 AD = 8,7 Monate
--	-----	--	-----	---	--

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

	153	n. e. 21 (13,7)	143	n. e. [27,5; n. b.] <sup>f</sup> 17 (11,9)	0,88 [0,46; 1,70]; 0,710
--	-----	--------------------	-----	---	-----------------------------

Immunvermittelte SUEs<sup>e, h</sup>

	153	n. e. 16 (10,5)	143	n. e. 1 (0,7)	12,04 [1,59; 91,28]; 0,016
--	-----	--------------------	-----	------------------	-------------------------------



Endpunkt	Pembrolizumab		mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	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] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Immunvermittelte schwere UEs <sup>e, g, h</sup>					
	153	n. e. 14 (9,2)	143	n. e. 3 (2,1)	3,10 [0,88; 10,95]; 0,079
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	153	n. e. 7 (4,6)	143	n. e. 27 (18,9)	0,19 [0,08; 0,44]; < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	153	n. e. 36 (23,5)	143	14,9 [6,9; n. b.] <sup>f</sup> 58 (40,6)	0,49 [0,32; 0,74]; < 0,001
Arthralgie (PT, UEs)	153	n. e. 28 (18,3)	143	n. e. 7 (4,9)	3,12 [1,35; 7,19]; 0,008
periphere Neuropathie (PT, UEs)	153	n. e. 1 (0,7)	143	n. e. 27 (18,9)	0,03 [0,00; 0,22]; < 0,001
periphere sensorische Neuropathie (PT, UEs)	153	n. e. 3 (2,0)	143	n. e. 31 (21,7)	0,07 [0,02; 0,22]; < 0,001
Epistaxis (PT, UEs)	153	n. e. 2 (1,3)	143	n. e. 23 (16,1)	0,07 [0,02; 0,28]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	153	n. e. 11 (7,2)	143	n. e. 29 (20,3)	0,29 [0,14; 0,59]; < 0,001
palmar-plantares Erythrodysesthesie- syndrom (PT, UEs)	153	n. e. 1 (0,7)	143	n. e. [17,0; n. b.] <sup>f</sup> 25 (17,5)	0,03 [0,00; 0,19]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	153	n. e. 12 (7,8)	143	n. e. 39 (27,3)	0,24 [0,12; 0,46]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	153	n. e. 31 (20,3)	143	n. e. [9,5; n. b.] <sup>f</sup> 52 (36,4)	0,40 [0,25; 0,63]; < 0,001
Erschöpfung (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	153	n. e. 6 (3,9)	143	n. e. 13 (9,1)	0,32 [0,12; 0,86]; 0,024
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	153	n. e. 14 (9,2)	143	n. e. 23 (16,1)	0,51 [0,26; 0,99]; 0,046

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell

c p-Wert: Wald-Test

d keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung

e Gesamtrate ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“

f eigene Umrechnung von Wochen in Monate

g operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

h prädefinierte PT-Liste des pU (Version 17.1)

i Angabe aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; BICR (Blinded Independent Central Review, Primäranalyse)

Verwendete Abkürzungen:

5-FU: 5-Fluorouracil; AD = Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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-5 Dimensions; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus



- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie:

ca. 320 bis 830 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

ca. 50 bis 125 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. August 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie einen Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter KEYTRUDA potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.



#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin oder Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Pembrolizumab	99 706,18 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab	
<b>FOLFOX 4</b>	
Oxaliplatin	4 546,44 €
Folinsäure	4 315,92 €
5-Fluorouracil	495,18 €
Gesamt:	9 357,54 €
Bevacizumab	38 259,21 €
FOLFOX 4 + Bevacizumab	47 616,75 €
Cetuximab	74 604,89 €
FOLFOX 4 + Cetuximab	83 962,43 €
Panitumumab	79 772,56 €
FOLFOX 4 + Panitumumab	89 130,10 €
<b>FOLFOX 6</b>	
Oxaliplatin	4 546,44 €
Folinsäure	3 317,64 €
5-Fluorouracil	495,18 €
Gesamt:	8 359,26 €
<b>FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan) ± Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab</b>	
<b>FOLFIRI</b>	
Irinotecan	16 938,12 €
Folinsäure	7 200,52 €
5-Fluorouracil	1 044,21 €
Gesamt:	25 182,85 €
Bevacizumab	38 259,21 €
FOLFIRI + Bevacizumab	63 442,06 €
Cetuximab	74 604,89 €
FOLFIRI + Cetuximab	99 787,74 €
Panitumumab	79 772,56 €
FOLFIRI + Panitumumab	104 995,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
--------------------------	------------------	-----------------	----------------	-----------------------	-----------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € – 1 235,40 €
---------------	---	------	---	------------	-----------------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

FOLFOX 4

Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	24	936 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	24	1 944 €

FOLFOX 6

Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	12	468 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €

FOLFIRI

Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €

Kombinationstherapien

Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €
Panitumumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €



- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin oder Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
5-Fluorouracil ± Bevacizumab	
Folinsäure	9 286,48 €
5-Fluorouracil	1 044,21 €
5-Fluorouracil + Folinsäure	10 330,69 €
Bevacizumab	38 259,21 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab	48 589,90 €
Capecitabin ± Bevacizumab	
Capecitabin	2 777,53 €
Bevacizumab	38 508,46 €
Capecitabin + Bevacizumab	41 285,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin oder Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin oder Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € – 1 235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösungen	39 €	2	52,2	2 035,80 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €

### II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. August 2021 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*



### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H o



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Kolorektalkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-653)

### Modul 1

(pdf 307,83 kB)

### Modul 2

(pdf 315,99 kB)

### Modul 3

(pdf 1,53 MB)

### Modul 4

(pdf 9,88 MB)

### Modul 4 Anhang 4-G

(pdf 3,57 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/675/>

01.07.2021 - Seite 1 von 5

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 6.80 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda®)

Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

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

- 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

b) Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinoms, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- 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

Stand der Information: Februar 2021

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-*

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H o BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2021 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1.75 MB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2021
  - Mündliche Anhörung: 09.08.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2021-04-01-D-653*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)  
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. August 2021 um 11.19 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Pembrolizumab**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.07.2021
DGHO, AIO, DGVS	22.07.2021
Merck Serono GmbH	19.07.2021
Roche Pharma AG	20.07.2021
Amgen GmbH	20.07.2021
Universitätsklinikum Köln (Prof. Büttner)	21.07.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2021

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Wendel-Schrief, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kaskel, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Puchstein, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wittig, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>DGHO, AIO, DGVS</b>						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Arnold, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Pox, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
<b>Merck Serono GmbH</b>						
Giesl, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Reinke, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Buhck, Hr. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Becker, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Amgen GmbH</b>						
Bartsch, Hr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Authmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein



Universitätsklinikum Köln (Prof. Büttner)						
Büttner, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Amann, Fr.Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rupp, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>A1) Zur formalen Abgrenzung gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 von Patienten, die nicht für eine intensive Therapie infragekommen</b></p> <p>Am 30.03.2021 hat die MSD Sharp &amp; Dohme GmbH (im Folgenden MSD genannt) für den Wirkstoff Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p>„KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>Im Anschluss an die Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) am 10. Dezember 2020 erfolgte seitens des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Damit einhergehend informierte der G-BA MSD mit Schreiben 2021-B-392-z vom 10. Februar 2021 über die nun formale Abgrenzung von Patienten, die nicht für eine intensive Therapie infragekommen, und benannte eine zusätzliche zVT.</p> <p>Das Verfahren startete am 01.04.2021. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 01.07.2021 veröffentlicht.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für Patienten, die für eine intensive Therapie infragekommen, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 für eine intensive Therapie nicht infragekommen, den Zusatznutzen als nicht belegt im Vergleich zur zVT. Der Zusatznutzen für Patienten, die für eine intensive Therapie infragekommen, ergibt sich dabei gemäß IQWiG aus den „... <i>vorwiegend positiven Effekten von Pembrolizumab im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie. Diese zeigen sich nach Ansicht des IQWiG ausschließlich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen bei den schwerwiegenden / schweren sowie bei den nicht schwerwiegenden / nicht-schweren Nebenwirkungen</i>“. Weiterhin stellt das IQWiG fest: „<i>Abweichend vom G-BA differenziert der pU nicht zwischen den Populationen der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist. Der pU benennt die vom G-BA für Fragestellung 1 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Er begründet dies damit, dass Pembrolizumab für das gesamte Anwendungsgebiet zugelassen sei, die Patientinnen und Patienten in der Erstlinie gemäß Leitlinien mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt werden sollten und eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder dMMR aufweisen, nicht wirksam sei.</i>“</p> <p>Die Argumentation des pU sei nach Ansicht des IQWiG „<i>nicht stichhaltig.</i>“ Die Differenzierung der Populationen von Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist, entspräche den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinien. Patientinnen und Patienten, für</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die eine intensive Therapie nicht geeignet seien, sollten nach Ansicht des IQWiG die für sie geeignete effektivste Therapie entsprechend ihres Allgemeinzustands erhalten. Des Weiteren beinhalte die vom G-BA festgelegte zVT verschiedene Optionen, eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) hätte somit nicht erfolgen müssen.</p> <p>MSD stellt hierzu fest:</p> <p>Die zVT gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-095 stellt den etablierten, langjährigen Standard für alle Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR dar. Das Multikomparatorendesign der Studie KEYNOTE 177 entspricht dem Versorgungsalltag in besonderer Weise:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung werden mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, da aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen.</li><li>• Die Leitlinien empfehlen, dass allen Patienten eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten werden soll.</li><li>• Studien im adjuvanten Bereich (Stadium II) haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit 5-FU bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) nicht wirksam ist.</li></ul> <p>Insbesondere ist jedoch die Argumentation des IQWiG, dass der Allgemeinzustand die Selektion gemäß S3 Leitlinie vorgebe, für Pembrolizumab im Anwendungsgebiet nicht anwendbar: Nicht nur, dass die in der Leitlinie</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genannten Kriterien nur für die zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie ausschließlich vorhandene Chemotherapie und die durch die Anwendung der Chemotherapie bedingte Toxizität gelten. Es wird vielmehr auch auf eine differenzierte Entscheidungsebene hinsichtlich einer optimalen Erstlinientherapie abgezielt, in der klinische Aspekte von molekularbiologischen Aspekten abgegrenzt werden. Diese molekularbiologische und nicht primär klinische Selektion gibt hier in diesem konkreten Fall den Therapiepfad vor.</p> <p><b>In der Gesamtschau ist die gemeinsame Betrachtung aller Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H/dMMR in der Erstlinie somit in Einklang mit der Zulassung und den klinischen Leitlinien. Die formale Abgrenzung gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 von Patienten, die nicht für eine intensive Therapie infragekommen, ist nicht sachgerecht.</b></p>	
<p><b>A2) Ergänzende Daten aus der finalen Analyse der Studie KEYNOTE 177</b></p> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde im vorliegenden Dossier der zulassungsbegründende Datenschnitt vom 19. Februar 2020 herangezogen. Hierbei handelt es sich um die zweite präspezifizierte Interimsanalyse. Der zulassungsbegründende Datenschnitt vom 19. Februar 2020 wurde auch vom IQWiG für seiner Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Nach finaler Einreichung des Dossiers wurde auch die präspezifizierte finale Analyse (19. Februar 2021) durchgeführt, welche nach 190 Ereignissen für das Gesamtüberleben oder 12 Monate nach dem zulassungsbegründenden Datenschnitt (19. Februar 2020) geplant war, je nachdem welcher Fall zuerst</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eintritt. Um die Robustheit der im Dossier dargestellten Daten aufzuzeigen, werden die Hauptergebnisse des finalen Datenschnitts vom 19. Februar 2021 hier ergänzend dargestellt.</p> <p><b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b></p> <p>In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 19. Februar 2021 den numerischen Vorteil im Gesamtüberleben und das sehr gute Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie und zeigen damit die Robustheit der Daten auf.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weiterhin ein numerischer Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,53; 1,03]; <math>p = 0,073</math>) zugunsten von Pembrolizumab. Im Vergleich zum bewertungsrelevanten Datenschnitt vom 19. Februar 2020 (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,55; 1,09]; <math>p = 0,140</math>) bestätigt auch der finale Datenschnitt die Ergebnisse zugunsten von Pembrolizumab. Der numerische Vorteil bleibt erhalten, das Hazard Ratio verbessert sich leicht und das obere Konfidenzintervall wird etwas kleiner (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).</p> <p>Für den ergänzenden Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,79]; <math>p = 0,0001</math> (einseitiger <math>p</math>-Wert)) zugunsten von Pembrolizumab. Auch diese Daten bestätigen die Ergebnisse zugunsten von Pembrolizumab des bewertungsrelevanten Datenschnitts vom 19. Februar 2020 (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,45; 0,80]; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Für die Morbiditätsendpunkte Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORCT QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29) wurden keine weiteren Analysen durchgeführt, da bereits mit dem zulassungsbegründenden und für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Datenschnitt (19. Februar 2020) der duale primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben erreicht wurde. Darüber hinaus sind im Vergleich zum zulassungsbegründenden, bewertungsrelevanten Datenschnitt (19. Februar 2020) keine weiteren Patienten hinzugekommen (Tabelle 3).</p> <p>Auch für die Nebenwirkungen bestätigen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 19. Februar 2021 die Ergebnisse des bewertungsrelevanten Datenschnitts (19. Februar 2020) zugunsten von Pembrolizumab. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,40; 0,65]; <math>p &lt; 0,001</math>), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,85]; <math>p = 0,004</math>), Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 1-2) (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,41; 0,67]; <math>p &lt; 0,001</math>) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; <math>p &lt; 0,001</math>) zugunsten von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4).</p> <p><b>In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 19. Februar 2021 die Ergebnisse zugunsten von Pembrolizumab im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen und damit die Robustheit der im Dossier dargestellten Daten.</b></p>	



Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>A3) Ergänzende Daten zur Subgruppe Lynch Syndrom</b></p> <p>Für die Studie KEYNOTE 177 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt und im Dossier dargestellt. Ergänzend werden hier nun die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Subgruppe Lynch Syndrom (ja vs. nein) dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine nicht im Protokoll präspezifizierte Subgruppe, doch enthält der EPAR Lynch-spezifische Analysen. So wird im EPAR im Abschnitt „Baseline Data“ (S. 38ff) am Ende der Tabelle „Subjects characteristics (ITT Population)“ (S. 40) festgehalten, dass für insgesamt 64 Patienten in der Studie die Angabe „Lynch Syndrome – yes“ gemacht wurde, 218 waren „Lynch Syndrome – no“, und 25 „Lynch Syndrome – unknown“. Weiter heißt es auf Seite 56 Mitte: „Efficacy results in patients with Lynch syndrome (28 vs 36 patients): PFS: HR 0.57 (95% CI: 0.27, 1.20); OS: HR 0.42 (95% CI: 0.15, 1.17); ORR: 46.4% (27.5, 66.1) vs 33.3% (18.6, 51.0)“ (1).</p> <p>Die Subgruppe Lynch Syndrom wird hier ergänzend dargestellt, weil beim Kolorektalkarzinom mit sporadischem Auftreten von MSI-H/dMMR zusätzliche Genorte betroffen sein können, und die Patienten mit sporadischem Auftreten von MSI-H/dMMR theoretisch unterschiedlich auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab ansprechen könnten. Daher werden die Ergebnisse für den Interaktionstest für die Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten bei Patienten mit Lynch Syndrom (ja vs. nein) hier ergänzend dargestellt. Für die Endpunkte Gesamtüberleben (<math>p = 0,169</math>), Unerwünschte Ereignisse gesamt (<math>p = 0,353</math>), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (<math>p = 0,281</math>), Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (<math>p = 0,782</math>), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(p = 0,086) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (p = 0,555) liegen keine positiven Interaktionstests für das Merkmal Lynch Syndrom vor.</p> <p><b>In der Gesamtschau zeigen sich in der Studie KEYNOTE 177 über die Endpunkte hinweg keine positiven Interaktionstests und somit keine Effektmodifikation durch das Merkmal Lynch Syndrom.</b></p>	
<p><b>A4) Aktuelle Übersichtsarbeit zur MSI Testung in Deutschland</b></p> <p>Nach Einreichung des Dossiers ist eine Übersichtsarbeit zur MSI Testung von Josef Rüschoff und Kollegen (2) in der Fachzeitschrift Der Pathologe erschienen, die ergänzend beilegt ist: <i>„Auf Basis einer Abwägung von Stärken und Schwächen der in der Breite zur Verfügung stehenden Methoden (Immunhistochemie und PCR) wird [seitens der Autoren] ein Testalgorithmus vorgeschlagen, der qualitätsgesichert eine zuverlässige und kosteneffektive dMMR/MSIH-Testung erlaubt.“</i></p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

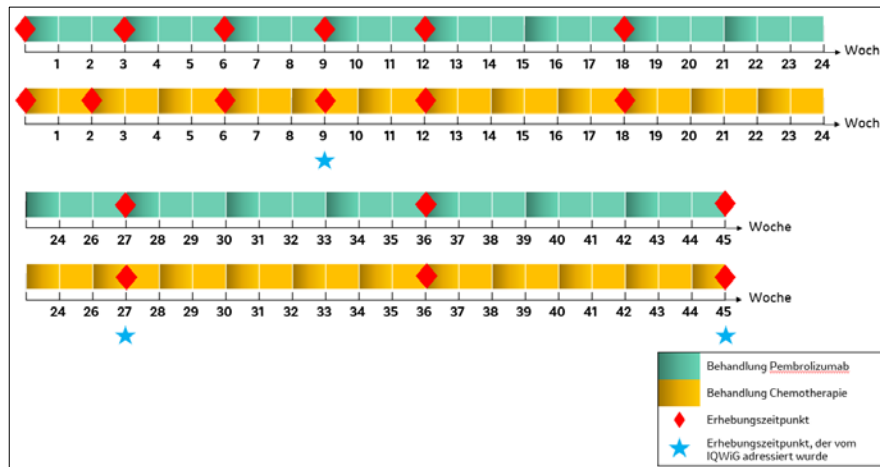
## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 29, Zeile 9ff	<p><b>S1) Morbidität: Krankheitssymptomatik (EORCT QLQ-C30 / EORTC QLQ-CR29) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Betrachtung der patientenberichteten Endpunkte</b></p> <p>Anmerkung:  <i>„Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29, sowie zum Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor.[...] Die vorgelegten Analysen werden als nicht verwertbar eingeschätzt. [...] Die Ergebnisse der PROs (gemessen über EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS) liefern aufgrund der ungleich abgebildeten Behandlungsverläufe in den Studienarmen und einem daraus resultierenden potenziellen Einfluss auf die Ergebnisse keine verwertbaren Daten und werden daher nicht für die Bewertung herangezogen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:            In der Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass sich aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsschemata von Pembrolizumab</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.</u></p> <p><u>Morbidität</u>  <i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29)</i></p> <p>Die Krankheitssymptomatik der Studienteilnehmer wurde mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des für das kolorektale Karzinom spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-CR29 erhoben.</p> <p>Für beide Fragebogen unterschieden sich die Erhebungszeitpunkte innerhalb der Behandlungszyklen zwischen den Studienarmen. Im Interventionsarm fanden alle Erhebungen jeweils zu Beginn eines neuen Zyklus statt, während im Kontrollarm die Erhebungen zu den Wochen 9, 27 und 45 in der Mitte des Zyklus lagen. Dies führt dazu, dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(3-wöchig) und Chemotherapie (2-wöchig) unterschiedliche Erhebungszeitpunkte in den beiden Studienarmen ergeben und dadurch keine verwertbaren Daten vorlägen.</p> <p>MSD folgt der Einschätzung des IQWiG nicht. Abbildung 1 bietet eine Übersicht zu den Behandlungsschemata und den Erhebungszeitpunkte in den beiden Studienarmen.</p>	<p>Im Gegensatz zum Interventionsarm werden im Kontrollarm demnach auch Erhebungen zu einem Zeitpunkt mit potenziell höherer Belastung durch die Behandlung (Erhebung in der Mitte des Zyklus) berücksichtigt. Daraus ergibt sich eine potenzielle Verzerrung zugunsten der Intervention.</p> <p>Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme trotz der in der Dossierbewertung des IQWiG dargelegten Kritik nicht vor.</p> <p>Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik liefern daher keine belastbaren Ergebnisse, weshalb diese als nicht verwertbar angesehen werden.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EQ-5D VAS zu. Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur</p>



A. *Abbildung 1: Übersicht zu den Behandlungsschemata und Erhebungszeitpunkten in der Studie KEYNOTE 177 [eigene Darstellung]*

Es zeigt sich, dass die Erhebungen in beiden Studienarmen parallel stattgefunden haben. Auch zeigen die im Dossier dargestellten Auswertungen über den Studienverlauf inkl. der grafischen Darstellung keine Abweichungen zu den vom IQWiG in seiner Critique besonders erwähnten Erhebungszeitpunkten, d. h. Woche 9, 27 und 45 (mit blauem Stern markiert). In den Abbildungen im Dossier zu den Auswertungen über den Zeitverlauf ist erkennbar, dass die Behandlungsarme sich zu Beginn trennen und dann im weiteren Studienverlauf weitestgehend auf gleichbleibendem Niveau liegen (für die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand siehe Modul 4, S. 159 ff.; für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, siehe Modul 4, S. 240 ff.).

Um die Robustheit der Daten zu bestätigen, werden hier ergänzend zu der Ereigniszeitanalyse Zeit bis zur ersten Verschlechterung (für

gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.

### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit den Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie dem für das kolorektale Karzinom spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-CR29. Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinoms, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand (siehe Modul 4, S. 124 ff.; für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, siehe Modul 4, S. 224 ff.) die Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität – wie mittels Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) analysiert – dargestellt.</p> <p>Dabei wird eine Analyse der mittleren Änderung gegenüber dem Wert zu Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung aller erfassten Daten über die Zeit durchgeführt. In das Modell wird der Baseline-Wert als fester Effekt eingeschlossen. Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline wurden ausgeschlossen. Der Behandlungseffekt wurde anhand der Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie der standardisierten Mittelwertdifferenz (standardized mean difference: SMD) in Form von Hedges' g inklusive zugehöriger 95 %-Konfidenz Intervalle (95 %-KI) ermittelt, wenn die mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert <math>p &lt; 0,05</math> erreicht hat. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD, standardisierte mittlere Differenz) verwendet, um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (3).</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Die Ergebnisse mittels MMRM bestätigen die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und die EQ-5D VAS.</b></p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) hinsichtlich der Änderung der Krankheitssymptomatik über den Beobachtungszeitraum in den fünf Symptomskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erschöpfung (SMD = -0,49, [95 %-KI]: -0,68; -0,29)),</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen (SMD = -0,40, [95 %-KI]: -0,58; -0,22)),</li> <li>• Appetitverlust (SMD = -0,40, [95 %-KI]: -0,57; -0,22)),</li> <li>• Verstopfung (SMD = -0,38, [95 %-KI]: -0,56; -0,20)), und</li> <li>• Diarrhoe (SMD = -0,43, [95 %-KI]: -0,61; -0,25))</li> </ul> <p>des EORTC QLQ-C30 und in den vier Symptomskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen im Analbereich (SMD = -0,41, [95 %-KI]: -0,59; -0,23)),</li> <li>• Haarausfall (SMD = -0,87, [95 %-KI]: -1,05; -0,69)),</li> <li>• Geschmacksstörungen (SMD = -0,66, [95 %-KI]: -0,85; -0,47) und</li> <li>• Wunde Hautstellen (SMD = -0,39, [95 %-KI]: -0,58; -0,21))</li> </ul>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des EORTC QLQ-CR29 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 5). Darüber hinaus zeigt sich für diese Ergebnisse, dass das 95 %-KI zu Hedge's g den Wert -0,2 nicht miteinschließt, so dass von einem klinisch relevanten Effekt zugunsten von Pembrolizumab ausgegangen werden kann.</p> <p>Es sei angemerkt, dass es sich bei den genannten Symptomen um schwerwiegende Symptome handelt. Denn Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte fokussieren allein auf das, was der Patient erlebt und fühlt. Beim EORTC QLQ-C30 und -CR29 handelt es sich um gemeinsam mit Patienten nach einem standardisierten Verfahren international und multizentrisch entwickelte spezifische Fragebögen. Bei der Entwicklung wurden Betroffene von Beginn an miteinbezogen. Ein Symptom, das bei diesem iterativen Prozess der Fragebogenentwicklung in der finalen Version aufgrund seiner nachgewiesenen Patientenrelevanz Berücksichtigung findet, ist daher per se als schwerwiegend anzusehen. Ist ein Symptom aus Sicht der Betroffenen nicht schwerwiegend, so schafft es das Symptom auch nicht auf die Liste der für diese Erkrankung relevanten Symptome und wird nicht abgefragt.</p> <p>In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für den Globalen Gesundheitsstatus</p>	



Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(SMD = 0,47, [95 %-KI]: 0,29; 0,64]) über den Beobachtungszeitraum ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 6).</p> <p>Darüber hinaus zeigt sich in der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionskala Rollenfunktion (SMD = 0,51, [95 %-KI]: 0,31; 0,70]) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 6)</p> <p>Insgesamt zeigt sich für diese Ergebnisse zur Lebensqualität, dass das 95 %-KI zu Hedge's g den Wert 0,2 nicht miteinschließt, so dass von einem klinisch relevanten Effekt zugunsten von Pembrolizumab ausgegangen werden kann. In der Gesamtschau zeigt sich, dass auch die Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse die Ergebnisse der im Dossier dargestellten Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung bestätigen.</p> <p><b>Insgesamt bestätigen die Daten für die Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität – basierend auf der Hauptanalyse Zeit bis zur ersten Verschlechterung – ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.</b></p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30 Zeile 3-8	<p><b>S2) Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Responsekriterium</b></p> <p>Anmerkung: <i>„Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [17,18] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU für die EQ-5D VAS gewählten Responsekriterien (Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 7</math> bzw. <math>\geq 10</math> Punkte; Skalenspannweite 0-100) erfüllen diese Anforderung nicht.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die von Pickard et al. (4) identifizierten MID (Minimal Important Difference) stellen die heute bestverfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Darüber hinaus wurden die Responderanalysen der EQ-5D VAS bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und</p>	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EQ-5D VAS zu. Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt. Des Weiteren wurden in bestimmten Konstellationen auch nach der Veröffentlichung des aktuellen IQWiG Methodenpapiers (V6.0) Responderanalysen der EQ-5D VAS mit einer geringeren Spannweite als 15% für die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens herangezogen (5).</p> <p>Somit stellt dieser etablierte Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar und sollte auch in diesem Anwendungsgebiet bei der Bewertung Berücksichtigung finden.</p>	
S. 27, Zeile 17ff	<p><b>S3) Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von MSD ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab aus folgenden Gründen zu berücksichtigen:</p> <p>Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Für Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom spielt eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier mit schwerwiegenden Folgen einhergehen.</p> <p>Im Olaparib Verfahren vom September 2015 stellt der G-BA fest: „Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen“ (6). Dies sollte auch im vorliegenden Verfahren gelten.</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 38 Zeile 17- 27	<p><b>S4) Subgruppe Metastasen</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an: <i>„In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Alter (≤ 70 Jahre vs. &gt; 70 Jahre)</i></li><li>• <i>Geschlecht (Männer vs. Frauen)</i></li><li>• <i>Metastasen (hepatisch oder pulmonal vs. andere Metastasen)</i></li></ul> <p><i>Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Der pU legt jedoch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen für alle 3 Merkmale vor. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen von den für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmalen nur für Alter und Geschlecht Analysen vor.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ergänzende Daten zur Subgruppe Metastasen</p>	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Subgruppe Metastasen (Hepatisch oder pulmonal vs. Andere Metastasen) handelt es sich um eine im Protokoll für den dualen primären Endpunkt PFS und Gesamtüberleben präspezifizierte Subgruppe. In Einklang mit dem methodischen Vorgehen bei der Nutzenbewertung wurde die Subgruppe im Dossier für den Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt. Wie im Dossier dargestellt zeigte sich keine Interaktion für den Endpunkt Gesamtüberleben.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme werden die Subgruppenergebnisse für das Merkmal Metastasen ergänzend für die bewertungsrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten dargestellt.</p> <p><b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b></p> <p>Wie bereits im Dossier dargestellt, liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Interaktionstest (<math>p = 0,255</math>) für die Subgruppe Metastasen vor.</p> <p>Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 sowie die EQ-5D VAS (10 Punkte) liegen vereinzelt positive Interaktionstests für das Merkmal Metastasen vor:</p>	<p>a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie</p> <p>Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, da</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von <math>p = 0,024</math> in der Subgruppe „Hepatische oder pulmonale Metastasen“ ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI] 0,54 [0,34; 0,88] <math>p = 0,012</math>) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe „Andere Metastasen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI] 0,25 [0,15; 0,44] <math>p &lt; 0,001</math>) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 7). Für die Symptomskalen Erschöpfung (<math>p = 0,348</math>), Schmerzen (<math>p = 0,752</math>), Atemnot (<math>p = 0,111</math>), Schlaflosigkeit (<math>p = 0,363</math>), Appetitverlust (<math>p = 0,770</math>), Verstopfung (<math>p = 0,940</math>) und Diarrhoe (<math>p = 0,543</math>) des EORTC QLQ-C30 liegen keine positiven Interaktionstests für das Merkmal Metastasen vor.</p> <p>Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-CR29 ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von <math>p = 0,004</math> der Subgruppe „Hepatische oder pulmonale Metastasen“ ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI] 0,47 [0,29; 0,78] <math>p = 0,003</math>) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe „Andere Metastasen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI] 0,14 [0,07; 0,26] <math>p &lt; 0,001</math>) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 8). Für die Symptomskalen Häufiger Harndrang (<math>p = 0,212</math>),</p>	<p>unterschiedliche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen die Belastungen durch die Therapien in den patientenberichteten Endpunkten ungleich abbilden.</p> <p>Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen überwiegend positive Effekte für Pembrolizumab. Vor allem die Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie den schweren unerwünschten Ereignissen stellen dabei eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen dar.</p> <p>Unsicherheiten bestehen durch eine hohe Rate an progressionsbedingtem Therapiewechseln auf eine nicht zulassungskonforme Folgetherapie sowie keinen verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse liegt allein bei den Nebenwirkungen ein relevanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Pembrolizumab vor. In den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kann hingegen kein Vorteil für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber dem Vergleichsarm belegt werden. Im Ergebnis stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blut und Schleim im Stuhl (p = 0,092), Häufiger Stuhlgang (p = 0,167), Unkontrollierbarer Harndrang (p = 0,588), Schmerzen beim Wasserlassen (p = 0,733), Bauchschmerzen (p = 0,539), Schmerzen im Analbereich (p = 0,950), Blähungen (p = 0,462), Trockener Mund (p = 0,412), Haarausfall (p = 0,731), Darmgasentweichungen (p = 0,612), Unkontrollierbarer Stuhlgang (p = 0,151), Wunde Hautstellen (p = 0,400), Peinlichkeitsempfinden (p = 0,430), Probleme bei der Stomapflege (nicht berechnet), Sexuelle Beschwerden Mann (p = 0,929) und Sexuelle Beschwerden Frau (p = 0,834) des EORTC QLQ-CR29 liegen keine positiven Interaktionstests für die Subgruppe Metastasen vor.</p> <p>Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EQ-5D VAS (10 Punkte) ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,017 der Subgruppe „Hepatische oder pulmonale Metastasen“ kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI] 0,91 [0,56; 1,49] p = 0,708). In der Subgruppe „Andere Metastasen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI] 0,38 [0,22; 0,66] p &lt; 0,001) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 9). für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EQ-5D VAS (7 Punkte) (p = 0,079) liegt kein positiver Interaktionstest für die Subgruppe Metastasen vor.</p>	<p>b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>



Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von <math>p = 0,030</math> der Subgruppe „Hepatische oder pulmonale Metastasen“ kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI] 0,80 [0,50; 1,29] <math>p = 0,361</math>). In der Subgruppe „Andere Metastasen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI] 0,39 [0,24; 0,63] <math>p &lt; 0,001</math>) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 10). Für die Funktionsskalen Körperliche Funktion (<math>p = 0,464</math>), Rollenfunktion (<math>p = 0,197</math>), Emotionale Funktion (<math>p = 0,434</math>), Kognitive Funktion (<math>p = 0,322</math>) und Soziale Funktion (<math>p = 0,140</math>) des EORTC QLQ-C30 liegen keine positiven Interaktionstests für die Subgruppe Metastasen vor.</p> <p>Für die Funktionsskalen Körperbild (<math>p = 0,539</math>), Sorge um die Gesundheit (<math>p = 0,716</math>), Sorge um das Gewicht (<math>p = 0,639</math>), Sexuelles Interesse Mann (<math>p = 0,172</math>) und Sexuelles Interesse Frau (<math>p = 0,839</math>) des EORTC QLQ-CR29 liegen keine positiven Interaktionstests für die Subgruppe Metastasen vor.</p> <p>Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (<math>p = 0,203</math>), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (<math>p = 0,492</math>), Nichtschwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 1-2) (<math>p = 0,564</math>), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (<math>p = 0,990</math>) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (<math>p = 0,912</math>)</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liegen keine positiven Interaktionstests für die Subgruppe Metastasen vor.</p> <p>In der Gesamtschau liegen vereinzelt bei den patientenberichteten Endpunkten positive Interaktionstests vor, die jedoch bei genauerer Betrachtung nur quantitativer Natur sind und – wenn positiv – regelhaft Vorteile für Pembrolizumab bestätigen. Es besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnten. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird daher von einer technischen Effektmodifikation als Folge eines möglicherweise falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Dies auch vor dem Hintergrund, dass sich keine entgegengesetzten Effekte innerhalb der Subgruppen über die verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinweg zeigen.</p> <p><b>Zusammenfassend können die gesamten Ergebnisse der gesamten Studienpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</b></p>	

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines A. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: Dezember. 2020.
2. Ruschoff J, Baretton G, Blaker H, Dietmaier W, Dietel M, Hartmann A, et al. [MSI testing : What is new? What should be considered? German version]. Pathologe. 2021;42(4):414-23.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. Allgemeine Methoden Version 6.0. Stand: 05.11.2020. 2020.
4. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
5. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). 2021.
6. Gemeinsamer B. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Olaparib. 2015.

## 5.2 Stellungnahme der DGHO, AIO, DGVS

Datum	22. Juli 2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	DGHO, AIO, DGVS

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>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.</p> <p><i><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutische r Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopu- lationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatz- nutzen</th> <th>Ergebni- s- sicherh eit</th> <th>Zusatz- nutzen</th> <th>Ergebni- s- sicherh eit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutische r Unternehmer		IQWiG		Subpopu- lationen	ZVT	Zusatz- nutzen	Ergebni- s- sicherh eit	Zusatz- nutzen	Ergebni- s- sicherh eit							Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutische r Unternehmer		IQWiG																			
Subpopu- lationen	ZVT	Zusatz- nutzen	Ergebni- s- sicherh eit	Zusatz- nutzen	Ergebni- s- sicherh eit																		

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU + Folinsäure ± Bevacizumab</li> <li>• Capecitabin ± Bevacizumab</li> </ul>					

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Therapie nicht geeignet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab</li> <li>• 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab</li> </ul>					
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Pembrolizumab führte zu einer statistisch nicht signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit und der Überlebensrate nach 36 Monaten. Der Einfluss von</li> </ul>						

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Crossover-Rate von 60% beeinflusst (und somit möglicherweise unterschätzt).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Nebenwirkungen von Pembrolizumab entsprechen dem bekannten Profil der Substanzklasse.</li></ul> <p>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 (partieller) Übersetzen des Vorteils hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>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].</p> <p>Die Prognose von Patient*innen mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

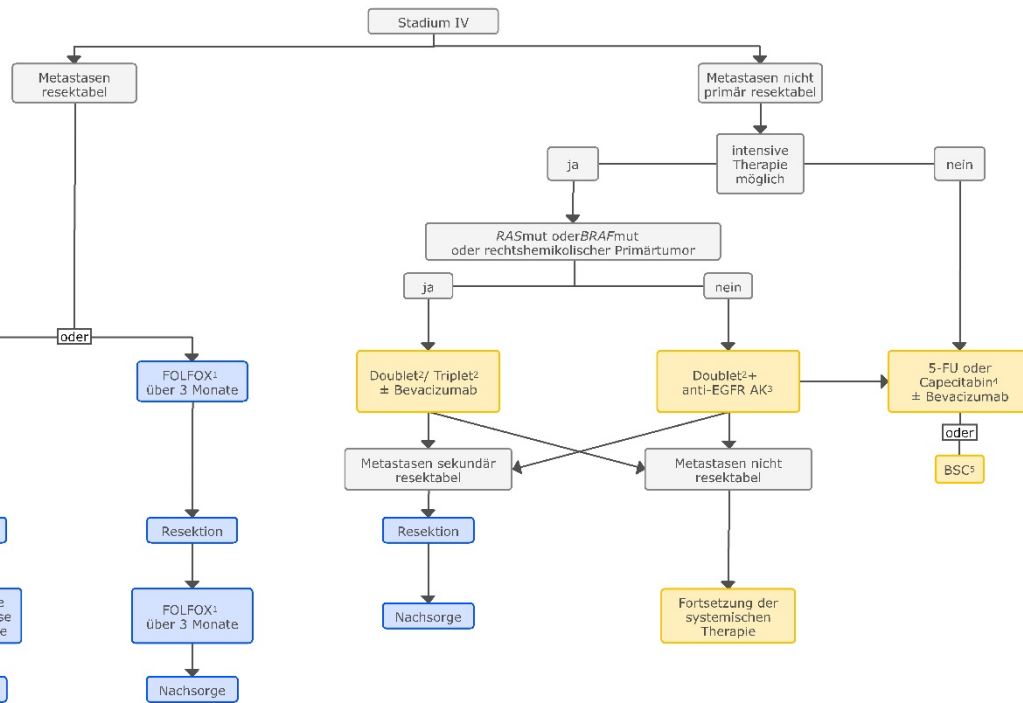


Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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].	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• mit dem Patient*innen festgelegte Behandlungsziele</li><li>• bisheriger Verlauf der Erkrankung</li><li>• Biologie der Erkrankung, z. B. <i>RAS</i>- und <i>BRAF</i>- Mutationsstatus sowie Lokalisation des Primärtumors</li><li>• vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie</li><li>• therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität</li><li>• erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität</li></ul> <p>Der bisherige Therapie-Algorithmus ist in Abbildung <a href="#">1</a> dargestellt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

**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;

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><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</p> <p>Bei Patient*innen, die aufgrund ihres Allgemeinzustands (keine schwere Komorbidität) eine intensive Chemotherapie erhalten können, kann diese durchgeführt werden als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doublet (Zweifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus ein weiteres Zytostatikum (Irinotecan oder Oxaliplatin) oder</li> <li>• Triplet (Dreifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus Irinotecan und Oxaliplatin.</li> </ul> <p>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 monkonalen 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 <i>RAS</i>- und <i>BRAF</i>-Mutationsstatus sowie am Sitz des Primärtumors.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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].</p> <p>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 <i>MLH1</i> vor, bei den hereditären Formen sind vor allem Keimbahnmutationen in den <i>MLH1</i>- und <i>MSH2</i>-Genen verantwortlich.</p> <p>Der Nachweis von nachhaltigen Remissionen bei vorbehandelten Patient*innen mit MSI führte 2020 zur Zulassung von Pembrolizumab durch die FDA im Rahmen einer „tumoragnostischen“ Indikation.</p> <p>Daten zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit metastasiertem, kolorektalen Karzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren Patient*innen mit MSI-H, metastasiertem kolorektalen Karzinom</b></p>	

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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	

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<b>KEYNOT E-177, André [20, 21]</b>	<b>keine Vortherapie</b>	<b>Chemotherapie +/- Cetuximab oder Bevacizumab</b>	<b>Pembrolizumab</b>	<b>307</b>	<b>33,1 vs 45,1</b>	<b>vs</b>	<b>8,2 vs 16,5</b>	<b>vs</b>	<b>50 vs 61</b>	<b>0,74</b>	<b>p = 0,0359</b>
<p><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> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie</b>; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b>; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht;</p> <p>Die Daten zu Pembrolizumab in der Erstlinientherapie führte im Juni 2020 zur Zulassung durch die FDA, im Januar 2021 zur Zulassung in der EU.</p>											

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>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-Inhibitorer als Mono- oder Kombinationstherapie berücksichtigt:</p> <p>Patient*innen für intensive Therapie geeignet:</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>	<p>Gemäß der vorliegenden Evidenz, liegen für Mitomycin keine aktuellen Empfehlungen für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms in der Erstlinie vor.</p> <p>Gemäß der vorliegenden Evidenz soll für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms, bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustands (keine schwere Komorbidität) eine intensive Chemotherapie erhalten können, grundsätzlich ein Fluoropyrimidin-basiertes Therapieregime gewählt werden. Hierbei liegt für die Kombinationstherapien bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) sowie 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) entsprechende Evidenz vor. Für die Kombination aus einem Fluoropyrimidin-basierten Therapieregime mit Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) liegt hingegen keine hinreichende Evidenz vor.</p> <p>Zusätzlich stehen mit den anti-EGFR-Antikörpern Cetuximab und Panitumumab (sofern ein RAS-</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient*innen für intensive Therapie nicht geeignet:</p> <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> <p>Die beiden letztgenannten Regime werden nicht bei Patient*innen empfohlen, die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind [2].</p>	<p>Wildtyp vorliegt) und dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab weitere, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoptionen in der Erstlinientherapie zur Verfügung, die jeweils mit den Fluoropyrimidin-basierten Kombinationschemotherapien kombiniert werden können.</p> <p>Bevacizumab kann laut vorliegender Evidenz in Kombination mit den genannten Chemotherapien für Patientinnen und Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind und eine RAS-Mutation aufweisen, in der Erstlinie angezeigt sein. Ob Bevacizumab in dieser Therapiesituation Vorteile zeigt ist nicht hinreichend geklärt. Die aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften weisen die Behandlung mit Bevacizumab als Behandlungsoption aus. Hierbei sei zu berücksichtigen, dass die Behandlung mit Bevacizumab mit einem bedeutsamen Nachteil bezüglich unerwünschter Ereignisse verbunden sein kann. Daher soll Bevacizumab nur in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität in Übereinstimmung mit Komorbidität, Unverträglichkeiten und Patientenpräferenz berücksichtigt werden.</p>



Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In Bezug auf Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp wird laut der Evidenz eine anti-EGFR Therapie für die Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI bei Vorliegen eines Primärtumors im linkseitigen Kolon empfohlen. Somit Gemäß der vorliegenden Evidenz existieren demnach patientenindividuelle Kriterien (all-RAS Mutationsstatus, Lokalisation des Primärtumors, Risiko für durch Bevacizumab induzierte Toxizität), welche die Auswahl des Therapieregimes, für Patientinnen und Patienten, die für eine individuelle Therapie geeignet sind, bestimmen sollen.</p> <p>Aus den genannten Gründen wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der Fluoropyrimidin-basierten Kombinations-Chemotherapien FOLFOX oder FOLFIRI, gegebenenfalls in Kombination mit einer anti-EGFR Substanz (Cetuximab oder Panitumumab) oder Bevacizumab und in Abhängigkeit der Kriterien RAS-Mutationsstatus, Primärlokalisierung des Tumors und Toxizitätsprofil von Bevacizumab, als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subgruppe festgelegt.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, wird für die</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erstlinienbehandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, eine Therapie mit 5-Fluorouracil + Folinsäure oder Capecitabin jeweils mit oder ohne Zugabe von Bevacizumab empfohlen. In der aktuellen S3 Leitlinie wird außerdem die Gabe einer dosisreduzierten Kombinationschemotherapien mit Oxaliplatin oder Irinotecan als Therapieoption für diese Patientengruppe benannt.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Ursprünglich wurde für die Patientenpopulation b) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab oder</li> <li>- Capecitabin ± Bevacizumab oder</li> <li>- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab oder</li> <li>- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab</li> </ul>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Mit der Streichung der dosisreduzierten Kombinationschemotherapien mit Oxaliplatin oder Irinotecan wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten schriftlichen Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie den Aussagen der Vertreter der Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung Rechnung getragen.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>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.</p> <p>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].</p>	Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Studie KEYNOTE 177 zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von einer Chemotherapie (Folinsäure + 5 Fluorouracil (5-FU) + Oxaliplatin [FOLFOX], angewendet als modifiziertes Schema mFOLFOX6, oder Folinsäure + 5-FU + Irinotecan [FOLFIRI]) ± Bevacizumab oder Cetuximab vor.

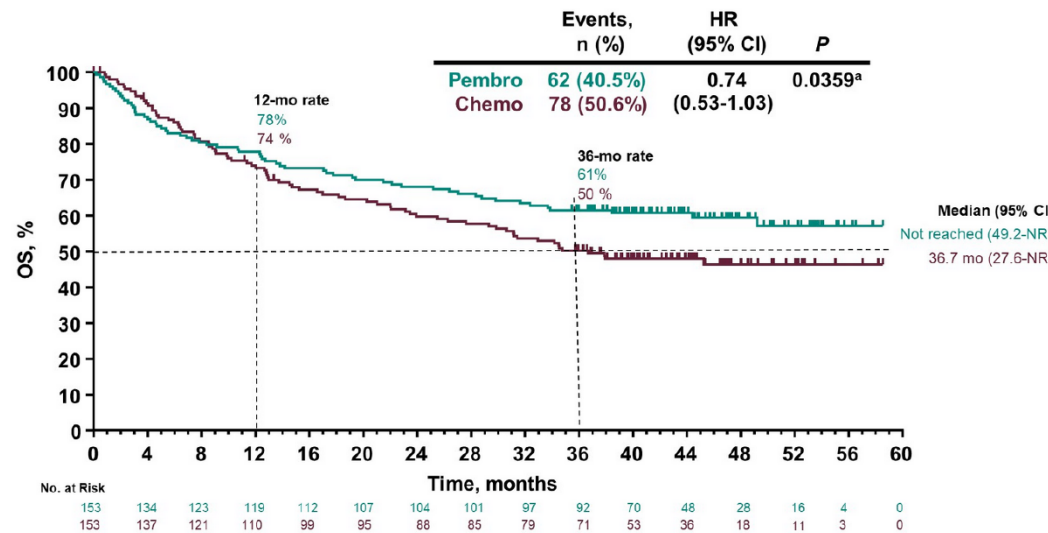
Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>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.</p> <p>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].</p> <p><b>Abbildung 2: Gesamtüberlebenszeit (finaler Datenschnitt)</b></p>	<p>Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Pembrolizumab festgestellt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Andre KN1:

## 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 structural 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

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

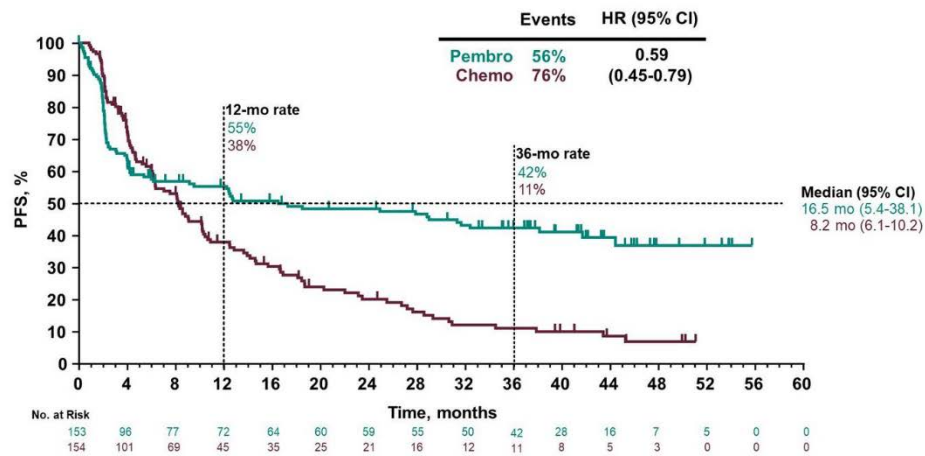
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>37 Patient*innen in der Folgetherapie einen anderen PD-1/PD-L1-Inhibitor 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.</p> <p>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).</p>	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate</b></p> <p>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 &gt;24 Monaten. Die Daten des finalen Datenschnittes sind in Abbildung 3 dargestellt [21].</p> <p><b><i>Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben (finaler Datenschnitt)</i></b></p>	<p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 sowie EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

## Progression-Free Survival

Andre KN177FA ASCO 2021



Data cut-off: 19Feb2021.

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

Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Eine Bewertung, wie sich die Therapie mit Pembrolizumab gegenüber der Vergleichstherapie auf die krankheitsspezifische Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit auf der Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten nicht möglich. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>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.</p>	<p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 sowie EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Eine Bewertung, wie sich die Therapie mit Pembrolizumab gegenüber der Vergleichstherapie auf die krankheitsspezifische Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit auf der Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten nicht möglich. Für die Endpunktkategorien Morbidität und</p>



Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gesundheitsbezogene Lebensqualität wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag mit <b>56 vs 78%</b> 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 <math>\geq 3</math> trat bei 5% der Patient*innen auf.</p>	<p>Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen überwiegend positive Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit FOLOFX/FOLFIRI <math>\pm</math> Bevacizumab oder Cetuximab. Vor allem die Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie den schweren unerwünschten Ereignissen stellen dabei eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen dar. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den immunvermittelten SUE sowie überwiegend Vorteile in den spezifischen UEs.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Analysen in der Gruppe der Patient*innen, die für eine intensive Therapie geeignet sind, sind nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>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:</p> <p><u>Subgruppen / Subpopulationen</u></p> <p>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.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse liegt allein bei den Nebenwirkungen ein relevanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Pembrolizumab vor. Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied und für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Somit konnte in den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vorteil für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber dem Vergleichsarm belegt werden.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse und unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes stellt der G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen geringen Zusatznutzen fest.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den nicht intensiv behandelbaren Patient*innen beschränkt sich die Empfehlung auf Fluoropyrimidine.</p> <p>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.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>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.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kontrollarms einen Immuncheckpoint-Inhibitor bei Progress. Das erklärt den positiven Verlauf des Kontrollarms mit dem angedeuteten Plateau, beeinträchtigt aber die Gesamtauswertung.</p> <p>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.</p> <p><u>Wirksamkeit bei weiteren Patient*innen</u></p> <p>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 <i>POLE/POLD1</i>-Varianten. Die weitere</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zellbiologische Definition solcher Risikokollektive kann helfen, das geeignete Patient*innenkollektiv noch besser zu beschreiben.</p> <p>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.</p>	

## Literaturverzeichnis

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>
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>

### 5.3 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	19.07.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab 2021-04-01-D-653
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH Alsfelder Str. 17 64289 Darmstadt



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen, in der Erstlinie, bewertet.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) mit Zulassung für Cetuximab zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp<sup>1</sup>, bezieht die Merck Serono GmbH hiermit Position.</p> <p>Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen. Bei Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie geeignet ist, sieht der G-BA eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit des All-RAS Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, sowie in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität als zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, sieht der G-BA eine von 4 möglichen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU unterscheidet nicht zwischen den beiden Populationen und benennt die vom G-BA für Fragestellung 1 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>e) <u>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:</p> <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"> <li>- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)</li> <li>- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)</li> </ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Ermittlung des Zusatznutzens legt der pU Daten aus der Studie KEYNOTE 177 vor, einer noch laufenden, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von einer Chemotherapie (Folinsäure + 5-Fluorouracil (5-FU) + Oxaliplatin [FOLFOX], angewendet als modifiziertes Schema mFOLFOX6, oder Folinsäure + 5-FU + Irinotecan [FOLFIRI]) ± Bevacizumab oder Cetuximab. Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse leitet der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ab. Das IQWiG sieht für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder dMMR aufweisen und für die eine intensive Therapie geeignet ist, in der Erstlinie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)</li> <li>- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS wildtyp)</li> <li>- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab</li> <li>- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinoms, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind; Erstlinientherapie.</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab</li> <li>oder</li> <li>- Capecitabin ± Bevacizumab</li> </ul>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 29, ab Zeile 8	<p><b>Bewertung der Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) sowie Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand bewährter Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29)</b></p> <p>Die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Fragebögen werden als nicht verwertbar eingeschätzt, da ein unterschiedliches Behandlungsschema zwischen Pembrolizumab (alle 3 Wochen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (alle 2 Wochen) vorlag. Die dadurch bedingten unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte der PROs stellen zwar womöglich eine leichte Verzerrung der Daten dar, sollte die Ergebnisse aber nicht grundsätzlich in Frage stellen und damit für die Nutzenbewertung hinzugezogen werden.</p> <p>Zudem wird angemerkt, dass die vom pU verwendeten Responseschwellen, nach aktuellem Methodenpapier 6.0 nicht durchgängig geeignet sind<sup>2</sup>. Während die ursprünglichen Schwellen für die anderen Fragebögen, teilweise bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen, akzeptiert werden erfüllen die Responsekriterien des EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.</u></p> <p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 sowie EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Eine Bewertung, wie sich die Therapie mit Pembrolizumab gegenüber der Vergleichstherapie auf die krankheitsspezifische Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit auf der Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte; Skalenspannweite 0-100) die Anforderung nicht. Die Minimal important difference (MID) von 7 bzw. 10 Punkten wurde zuvor validiert <sup>3</sup> und bei vielen früheren Bewertungen angewendet. Im Sinne der Vergleichbarkeit sollten diese Daten weiterhin für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.	für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten nicht möglich. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

## Literaturverzeichnis

- (1) Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung. 2019. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff am: 15.07.2021].
- (2) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf) [Zugriff: 15.07.2021].
- (3) Pickard, A. S., Neary, M. P., & Cella, D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*, 5, 70.

#### 5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22.Juli 2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®) Vorgangsnummer 2021-04-01-D-653 MSD Sharp & Dohme GmbH  als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasie-renden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequen-ter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mis-match-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2021 wurde die Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt den bispezifischen Antikörper Cabisatamab u. a. zur Behandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms (colorectal cancer; CRC) (2) und nimmt folgend Stellung zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab.</p> <p>Im Einzelnen wird dabei zu folgenden Punkten Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vorliegen von Daten zur Lebensqualität (Seite 3)</li><li>• Bewertung der immunvermittelten UE (Seite 7)</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
7, 10-24  29, 8-31	<p><b>Vorliegen von Daten zur Lebensqualität</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass für die Endpunkte der Symptomatik und Lebensqualität, „erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-CR29, [...] keine verwertbaren Daten vor[liegen]“ (1). Diese Feststellung ist zumindest in dieser kategorischen Form aus Sicht von Roche nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der deutliche Vorteil der Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber der ZVT in diversen Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einer erheblichen Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung sollte in der Nutzenbewertung gewürdigt werden. Die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen, die sich aus der zulassungsgemäßen Anwendung der jeweiligen Wirkstoffe ergeben, bringen zwar ein erhöhtes Verzerrungspotenzial mit sich. Die</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.</u></p> <p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 sowie EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Entsprechende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung eines möglichen Einflusses der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte innerhalb des Behandlungszyklus legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Eine Bewertung, wie sich die Therapie mit Pembrolizumab gegenüber der Vergleichstherapie auf die krankheitsspezifische Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit auf der Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer</p>



Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestellten Effekte sind aber bei weitem zu ausgeprägt, um allein durch diesen Störfaktor erklärt zu werden.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>In der Studie KEYNOTE-177 (3) wurden Pembrolizumab (im Prüfarm) sowie die Chemotherapie (mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab im Kontrollarm) gemäß der Zulassung eingesetzt (4–10), sodass die Dosierungsintervalle im Prüfarm 3 Wochen, im Kontrollarm dagegen 2 Wochen betragen.</p> <p>Entsprechend dem Protokoll der Studie (11) wurden die Patienten in beiden Armen zu den präspezifizierten Analysezeitpunkten (siehe Tabelle 1 im Anhang) jeweils vor der Medikation und den klinischen sowie apparativen Untersuchungen befragt; lediglich bei drei der für das erste Jahr vorgesehenen Erhebungszeitpunkte (in den Wochen 9, 27 und 45) fand die Befragung im Kontrollarm dabei in der Mitte des Zyklus, also zwischen zwei Chemotherapiegaben statt. Die Orientierung der Messzeitpunkte am Dosierungsintervall der</p>	<p>für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten nicht möglich. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Medikation entspricht der gängigen Praxis und wird auch von den Zulassungsbehörden empfohlen (12).</p> <p>Aufgrund der genannten drei Messzeitpunkte, die zwischen zwei Medikationen lagen, verwirft das IQWiG die gesamten erhobenen PRO-Daten, in denen unter Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Chemotherapie ein Zusatznutzen mit bis zu erheblichem Ausmaß bestand, und begründet dies wie folgt: „Dies führt dazu, dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Im Gegensatz zum Interventionsarm werden im Kontrollarm demnach auch Erhebungen zu einem Zeitpunkt mit potenziell höherer Belastung durch die Behandlung (Erhebung in der Mitte des Zyklus) berücksichtigt, hieraus ergibt sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse.“</p> <p>Dieses Vorgehen ist aus Sicht von Roche aus mehreren Gründen nicht nachvollziehbar:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In den Endpunkten, in denen sich ein signifikanter Vorteil von Pembrolizumab ergibt, trennen sich die Kaplan-Meier-Kurven jeweils schon sehr früh (überwiegend bei der ersten Messung nach Therapiebeginn). Für diese Trennung kann die vom IQWiG</li> </ol>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>postulierte Verzerrung nicht verantwortlich sein, da sie erstmals in Woche 9 zum Tragen kommen könnte.</p> <p>2. In den Kaplan-Meier-Kurven des Kontrollarms treten zu den benannten Zeitpunkten (Woche 9, 27 und 45) keinerlei beobachtbare Abfälle ein; der einzige diesbezüglich bewertbare Zeitpunkt ist aufgrund der Zahl der Patienten „at risk“ die Woche 9, wo kein solcher Effekt zu sehen ist (s. Abbildung 1 im Anhang, in der dies anhand der Kurven zum globalen Gesundheitsstatus veranschaulicht wird). Die Messung zwischen zwei Chemotherapie-Infusionen scheint demnach keinen Einfluss auf die PRO-Endpunkte auszuüben. Zudem fallen ab der Woche 27 die Rücklaufquoten unter 70%, die Ergebnisse zu den späteren Zeitpunkten sind demnach ohnehin nur sehr begrenzt aussagefähig.</p> <p>3. Selbst wenn man die Verzerrung als solche akzeptieren würde, was aufgrund der Argumente ad 1. und 2. mindestens fragwürdig wäre, kann dies keinesfalls begründen, dass die EORTC- und EQ-5D-Skalen überhaupt nicht zur Bewertung herangezogen werden. Allenfalls wäre – gemäß dem IQWiG-Methodenpapier in der Version 6.0 – aufgrund der mäßigen qualitativen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnissicherheit eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen auf einen „Anhaltspunkt“ akzeptabel (13).</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss legt großen Wert auf Erhebungen der Lebensqualität in den Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden (14). Diese Erhebung stellt eine zusätzliche Belastung von Patienten und Prüfärzten dar und erhöht den organisatorischen und finanziellen Aufwand für den Studiensponsor in substanzieller Weise (15). Aus Sicht von Roche sind die Einwände des IQWiG nicht hinreichend, um die erhobenen Daten als nicht verwertbar einzustufen. Die vorliegenden Daten zu patientenberichteten Endpunkten sollten gewürdigt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	
7, 33 bis 8, 7	<p><b>Bewertung der immunvermittelten UE</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bewertet unter den Punkten „Abbruch wegen UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)“ sowie „Immunvermittelte SUEs“ einen eventuellen Zusatznutzen oder Schaden durch immunvermittelte UEs separat und zusätzlich zu den jeweiligen Gesamtkategorien der Verträglichkeit.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen und die für eine intensive Therapie geeignet sind; Erstlinientherapie.</u></p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die entsprechenden Absätze können nach Auffassung von Roche entfallen.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Die separate Bewertung der Gesamtraten von AESI und z. B. auch Infusionsreaktionen (infusion-related symptoms, IRR) ist beim Vergleich von Studienarmen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (z. B. Checkpointblockade gegenüber Chemotherapie) bzw. unterschiedlicher Verabreichung (z. B. i. v.- vs. orale Therapie) nicht zielführend.</p> <p>AESI werden vom Hersteller speziell für das zu prüfende Arzneimittel definiert, und insofern treten diese Ereignisse im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm zwangsläufig gehäuft auf. Falls die einzelnen AESI für den Patienten relevant waren (z. B. weil sie schwer oder schwerwiegend waren bzw. zum Abbruch der Behandlung führten), wurden sie in den entsprechenden Kategorien der Verträglichkeit bereits bewertet, eine separate Bewertung der AESI als eigene Kategorie führt damit zu einer „Doppelzählung“ und verfälscht die Saldierung von Nutzen und Risiken einer Behandlung.</p>	<p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Immunvermittelte SUEs</i></p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu FOLOFX/FOLFIRI <math>\pm</math> Bevacizumab oder Cetuximab.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Kolonrektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4607/2021-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab\\_D-653.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4607/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-653.pdf).
2. Tabernero J, Melero I, Ros W, Argiles G, Marabelle A, Rodriguez-Ruiz ME et al. Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: Preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). JCO; 35(15\_suppl):3002, 2017. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.3002.
3. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med; 383(23):2207–18, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2017699.
4. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Leucovorin: Stand Mai 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/003571> [aufgerufen am: 17.07.2021].
5. medac. Fachinformation 5-FU medac: Stand August 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001835> [aufgerufen am: 17.07.2021].
6. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Irinotecan Kabi: Stand April 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011952> [aufgerufen am: 17.07.2021].
7. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Oxaliplatin Kabi: Stand Februar 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012120> [aufgerufen am: 17.07.2021].
8. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux®: Stand Mai 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008483> [aufgerufen am: 17.07.2021].
9. Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin®: Stand Januar 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008726> [aufgerufen am: 17.07.2021].
10. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEYTRUDA®: Stand Juni 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021480> [aufgerufen am: 17.07.2021].
11. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C et al. KEYNOTE-177, Supplementary Material: Protocol. URL: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2017699/suppl\\_file/nejmoa2017699\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2017699/suppl_file/nejmoa2017699_protocol.pdf) [aufgerufen am: 17.07.2021].
12. Food and Drug Administration (FDA). Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/media/149994/download> [aufgerufen am: 17.07.2021].
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.0: 05.11.2020. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500) [aufgerufen am: 17.07.2021].
14. Hecken J. Lebensqualität und Patientennutzen – Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Frankfurter Forum : Diskurse; 11(14):28–37, 2016.
15. Brundage M, Blazeby J, Revicki D, Bass B, Vet H de, Duffy H et al. Patient-reported outcomes in randomized clinical trials: development of ISOQOL reporting standards. Quality

of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 22(6):1161–75, 2013. doi: 10.1007/s11136-012-0252-1.

16. MSD SHARP & DOHME GMBH. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie): Modul 4 des Nutzendossiers. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4602/2021\\_03\\_30\\_Modul4B\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4602/2021_03_30_Modul4B_Pembrolizumab.pdf).

## 5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	20. Juli 2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda®
Stellungnahme von	Amgen GmbH



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	
-	
-	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30	<p><u>Aussage des IQWiG (Bewertung A21-36 zu Pembrolizumab [Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR]):</u></p> <p><i>„Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU für die EQ-5D VAS gewählten Responsekriterien (Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 7</math> bzw. <math>\geq 10</math> Punkte; Skalenspannweite 0-100) erfüllen diese Anforderung nicht.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG lehnt in seiner aktuellen Nutzenbewertung zu Pembrolizumab bisher akzeptierte Responderkriterien, wie zum Beispiel beim EQ-5D VAS, mit dem Hinweis auf seine Allgemeinen Methoden in der Version 6.0 ab (IQWiG 2020).</p> <p>Die dort beinhaltete Festlegung auf eine pauschale „15 %-Mindestresponderschwelle“, basierend auf der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments, erscheint willkürlich und</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wissenschaftlich nicht ausreichend begründet. Sie ist zudem ein Bruch mit der bisherigen Bewertungspraxis. Es folgt daraus, dass eine Vergleichbarkeit bisheriger Verfahren mit aktuellen und zukünftigen Verfahren nicht mehr gewährleistet ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Validierte bzw. etablierte und bereits in früheren Verfahren akzeptierte Responderkriterien sollten weiterhin Gültigkeit behalten. Das vom IQWiG geforderte pauschale Responderkriterium erscheint wissenschaftlich nicht hinreichend begründet und lässt generell die Besonderheit unterschiedlicher Therapiegebiete und Skalencharakteristika unbeachtet.</p>	

)

## **Literaturverzeichnis**

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500), abgerufen am: 20.07.2021.

## 5.6 Stellungnahme des Universitätsklinikums Köln (Prof. Büttner)

Datum	21.Juli.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda) <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/675/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/675/</a>
Stellungnahme von	Professor Dr. med. Reinhard Büttner Institut für Pathologie – Universitätsklinikum Köln Kerpener Str 62 D-50937 Köln Email: <a href="mailto:Reinhard.Buettner@uk-koeln.de">Reinhard.Buettner@uk-koeln.de</a> 0221-478-6320  Professor Dr. Josef Rüschoff Pathologie Nordhessen Germaniastraße 7 D-34119 Kassel 0151-11335215

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Reinhard Büttner, Institut für Pathologie, Universität zu Köln, Prof. Dr. med. Josef Rüschoff, Pathologie Nordhessen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Keynote-177 Studie hat sich der Vorteil einer Therapie mit dem Immuncheckpoint Inhibitor Pembrolizumab zur Systemtherapie fortgeschrittener Kolorektaler Karzinome (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) gegenüber der konventionellen Therapie gezeigt. Daher wurde für diese Indikation eine Zulassung durch die European Medical Agency (EMA) erteilt (<b>Ref1</b>). Es stellt sich daher die Frage, mit welchem Testverfahren, solche MSI-H CRC zuverlässig und in der Breite der Versorgung effizient diagnostiziert werden können.</p> <p>Prinzipiell gibt es drei unterschiedliche Verfahren:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Mittels Immunhistochemie kann der Tumorzell-spezifische Verlust von Mismatch-Reparaturproteinen erkannt werden (MMRp: profizient, bei Verlust MMRd: defizient).</li><li>2. Mit PCR Verfahren können als Surrogatmarker Längenverschiebungen an repetitiven Genomsequenzen („Mikrosatelliten“) im Krebsgenom im Vergleich zum normalen Genom dargestellt werden.</li><li>3. Mit NGS-Sequenzierverfahren kann die fehlerhafte Reparatur durch Längenverschiebungen („slippage“) an Mikrosatelliten über eine direkte Sequenzierung nachgewiesen werden, bzw. können auch direkt Mutationen in MMR-Genen gezeigt werden.</li></ol> <p>Die Autoren bitten den GBA die Verwendung des immunhistochemischen Verfahrens zu 1. als taugliches, wirtschaftliches, schnelles und in der Breite der Versorgung zuverlässig verfügbares Testverfahren anzuerkennen und in</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Erstattung mit aufzunehmen. Grundlage hierfür sind die folgenden Argumente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etwa 1-2% aller CRCs mit MSI-H beruhen auf erblichen Keimbahnmutationen und sind Grundlage des Lynch-Tumorprädispositionssyndroms. Etwa 10-fach häufiger (14%) sind sporadische nicht erbliche CRCs mit MSI-H, die auf einem Verlust von MLH1 Proteinexpression durch Promoterhypermethylierung ursächlich beruhen. Aus dem EPAR-Dossier der EMA Zulassung ist bekannt, dass beide MSI-H Tumortypen (Lynch-assoziierte CRC und sporadische CRC gleichermaßen von einer Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie profitieren [Ref2]). Daher ist es wichtig, dass Pathologie-Labore durch ein technisch weit verfügbares Verfahren (wie die Immunhistochemie) diese Testung in ihren diagnostischen Ablauf integrieren. Bei Überweisung in größere Genomsequenzierzentren käme es zu Verzögerungen im Ablauf wie auch zu einer geringeren Anwendung der Diagnostik.</li> <li>• Aus großen internationalen Studien ist bekannt, dass die drei o.g. Testverfahren unterschiedliche Vor- und Nachteile haben, aber hinsichtlich Sensitivität und Spezifität gleichwertig sind. Hierzu gibt es eine publizierte Consensus Stellungnahme der Deutschen Pathologie (Ref3).</li> <li>• Als diagnostisch entscheidende Ärzte im deutschen Gesundheitssystem sind Pathologen, wie auch alle weiteren diagnostischen Ärzte zur Wirtschaftlichkeit bei der Wahl ihrer Leistungserbringung verpflichtet. Die MMR Diagnostik mit 2 bzw 4</li> </ul>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Reinhard Büttner, Institut für Pathologie, Universität zu Köln, Prof. Dr. med. Josef Rüschoff, Pathologie Nordhessen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immunhistochemien ist generell etwa um den Faktor 10 wirtschaftlicher als größere NGS Verfahren.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Häufig muss die MSI Diagnostik an kleineren Biopsien erbracht werden, wie z.B. anhand von Stanzbiopsien bei Leber oder Lungenmetastasen. Hier ist aus technischen Gründen häufig eine molekulares NGS- oder PCR Verfahren schwierig. Eine einseitige Festlegung auf NGS-basierte Testverfahren würde daher zusätzliche größere diagnostische Eingriffe oder alternativ die Wahl einer unterlegenen Therapieform provozieren.</li></ul> <p>Aus diesen Gründen bitten wir den GBA alle 3 Testverfahren zu ermöglichen, um anhand des verfügbaren Materials den diagnostizierenden Ärzten die Möglichkeit zu geben, das geeignetste Verfahren auszuwählen. Nach Möglichkeit sollten aber eine Akkreditierung und ein Qualitätsnachweis durch eine EQA (Externe Qualitätsprüfung, Kontrollierte Ringversuche) Voraussetzung für die Erbringung dieser wichtigen Diagnostik sein.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UK Köln

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. André T., et al., NEJM, Dec 3, 2020 (KN-177 Trial)
2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Pages 38-40
3. MSI-Testung. Was ist neu? Was ist zu beachten. Rüschoff J., et al., Der Pathologe, published online March 27, 2021.

## 5.7 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.Juli 2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda® (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021-04-01-D-653
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Seit dem 21.01.2021 ist Pembrolizumab (Keytruda®) als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen zugelassen [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 01.07.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [2].</p> <p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Pembrolizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des MSI-H oder dMMR metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen, daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Pembrolizumab auch BMS [3].</p> <p>Zu folgenden Aspekten der Nutzenbewertung nimmt BMS Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (MID)</li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Seite 30	<p><b>1) Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (MID)</b></p> <p><b>Anmerkung</b></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die vom pU vorgelegten Auswertungen der Ereigniszeitanalysen um 7 und 10 Punkte für den EQ-5D VAS aus mehreren angeführten Gründen nicht.</p> <p>Insbesondere führt das IQWiG mit Verweis auf sein kürzlich aktualisiertes Methodenpapier aus, dass für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite zu berücksichtigen seien.</p> <p>BMS begrüßt, dass eine MID von 15 % angewendet werden kann, sofern für ein Instrument noch keine etablierte MID vorhanden wäre.</p> <p>Aus Sicht von BMS sollten jedoch für die Instrumente, für die schon eine etablierte und vom G-BA in der Vergangenheit anerkannte MID besteht, diese auch weiterhin in den Nutzenbewertungen anerkannt werden. Die Ergebnisse wie im vorliegenden Fall z.B. für den EQ-5D VAS mit 7 und 10 Punkten wurden zuletzt bei einem Nivolumab-Verfahren in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Beschlussfassung vom 03.06.2021) zur Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA herangezogen [4].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bewertung der Analysen mit den etablierten MIDs.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Merck Sharp & Dohme B. V., *Fachinformation: KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2021.* 2021.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Dossierbewertung: Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-36.* 2021.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, *Fachinformation: OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021.* 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). Vom 3. Juni 2021.* 2021.

## 5.8 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.7.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD Sharp &amp; Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen, die (A) für eine intensive Therapie geeignet sind und (B), die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind. In beiden Fällen legt der G-BA eine Reihe an alternativen Kombinationstherapien als Vergleichstherapie fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für (A) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser ergibt sich aus einer Abwägung der positiven und negativen Effekte bei Nebenwirkungen. Für (B) sei ein Zusatznutzen nicht belegt, da hierfür keine Daten vorgelegt wurden. Der Hersteller sieht in seinem Dossier die Aufteilung nach Patientengruppen als nicht sinnvoll an und beansprucht insg. einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses <b>temporäre Vorgehen</b> zwischenzeitlich mit den „<b>Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie</b>“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen <b>keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen</b>. Dennoch ist das <b>IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben</b>. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründungen zu verkürzten Bewertungen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> <p>Der <b>Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung</b>, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit <b>weder gerechtfertigt noch vertretbar</b>. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung und kurzfristigen Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht begründen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Pembrolizumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin - Videokonferenz -

am 9. August 2021

von 11:19 Uhr bis 12:04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Puchstein

Frau Dr. Wendel-Schrief

Herr Dr. Wittig

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):

Herr Prof. Dr. Pox

Angemeldete Teilnehmende des Universitätsklinikums Köln:

Herr Prof. Dr. Büttner

Angemeldete Teilnehmende der Firma Merck Serono GmbH:

Frau Giesl

Frau Reinke

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma GmbH:

Herr Dr. Becker

Herr Dr. Buhck

Angemeldete Teilnehmende der Firma Amgen GmbH:

Frau Authmann

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Frau Amann

Frau Rupp

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:19 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung nach § 35 a SGB V zur Nutzenbewertung aufgrund der Stellungnahme des IQWiG vom 29. Juni 2021 zu Pembrolizumab, hier ebenfalls ein neues Anwendungsgebiet, nämlich als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms. Es sind ja einige neu dabei. Sie werden vielleicht überrascht sein, dass Herr Professor Hecken heute nicht da ist, nicht anwesend sein kann. Ich vertrete ihn. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und hier im Unterausschuss Stellvertreter von Herrn Professor Hecken.

Meine Damen und Herren, schriftliche Stellungnahmen zu diesem Wirkstoff haben zunächst der pharmazeutische Unternehmer, MSD Sharp & Dohme, dann Amgen, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono und Roche Pharma eingereicht, außerdem die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO, die Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie AIO sowie die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten DGVS. Des Weiteren haben Herr Professor Büttner vom Institut für Pathologie der Universität Köln, Herr Professor Rüschoff von der Pathologie Nordhessen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller vfa Stellung genommen.

Meine Damen und Herren, wie immer muss ich die Anwesenheit feststellen, da wir Wortprotokoll führen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Frau Dr. Wendel-Schrief, Herr Dr. Kaskel, Frau Dr. Puchstein und Herr Dr. Wittig da sein. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann da, ferner Herr Professor Arnold von der AIO, Herr Professor Pox von der DGVS und Herr Professor Büttner von der Universität Köln. Außerdem sollten Frau Giesl und Frau Reinke von Merck Serono da sein, von Roche Herr Dr. Buhck und Herr Dr. Becker, von Amgen Herr Bartsch und Frau Authmann, Frau Amann und Frau Rupp von Bristol-Myers Squibb und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Vielen Dank.

Meine Damen und Herren, wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Dr. Wendel-Schrief, dann haben Sie das Wort, und Sie können auch gleich loslegen. Ich möchte mich entschuldigen, dass wir ein bisschen verspätet sind, aber das liegt manchmal in der Natur der Sache. – Legen Sie los, bitte.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Kein Problem, Herr Zahn. – Lieber Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Zuvor möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen: Christina Puchstein von der HTA-Abteilung, die Teile des Dossiers erstellt hat, Peter Kaskel, der bei uns im Bereich Market Access Oncology das Team in dieser Indikation leitet, und Christian Wittig, unser Kollege von Medical Affairs, der unter anderem für das Kolorektalkarzinom zuständig ist. Ich bin Jutta Wendel-Schrief und leite den Bereich Market Access bei MSD Deutschland.

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität – ich werde in Zukunft kurz MSI-H sagen – oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz, kurz dMMR, bei Erwachsenen angezeigt. Dieses Anwendungsgebiet umfasst seit Beginn des Verfahrens alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. Der Zusatz „Erstlinienbehandlung“ stellt klar, dass die Patienten keine Vorbehandlung für das metastasierte Stadium erhalten haben dürfen. Diese Patienten profitieren im metastasierten Stadium weniger gut von chemotherapeutischer Behandlung als Patienten, bei denen das DNA-Reparatursystem intakt ist. Aufgrund der erhöhten Immunaktivität dieser MSI-H-Darmkrebspatienten sprechen sie hingegen im besonderen Maße auf die Checkpoint-Inhibition durch Pembrolizumab an. Es besteht also ein hoher therapeutischer Bedarf für diese



Patienten in dem dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab.

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab für die Gesamtpopulation im vorliegenden Verfahren beruht auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 177. In dieser Multikomparatorstudie wurde Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFOX oder FOLFIRI mit oder ohne Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie geprüft. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie stellt den etablierten, langjährigen Standard für alle Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms für MSI-H oder dMMR dar.

Das Multikomparatorendesign der Studie KEYNOTE 177 entspricht dem Versorgungsalltag in besonderer Weise, da allen Patienten, wie in den Leitlinien empfohlen, eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten wurde. Eine formale Abgrenzung der Patienten, die für eine intensive Therapie infrage kommen, von jenen, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen, ist für Patienten mit MSI-H bzw. dMMR vor dem Hintergrund der Leitlinienempfehlung aus unserer Sicht nicht sinnvoll.

Als Resultat sieht man hier in den numerischen Ergebnissen einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Gesamtüberleben sowie einen signifikanten Unterschied im PFS. Nachhaltige Ergebnisse zeigen sich unter Pembrolizumab auch für Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 177 rechtfertigen in der Gesamtschau aus unserer Sicht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und zwar für die Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief, für Ihre Einführung. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme die Auswahl der Behandlungsregime in der vom G-BA bestimmten zVT für die Patientengruppe, für die eine intensive Therapie nicht geeignet sind, kritisiert. Diesbezüglich betrachten Sie die dosisreduzierten Kombinationschemotherapien als nicht geeignet. Vielleicht könnten Sie diese Kritik hier noch einmal erläutern. – Wer könnte das von den Klinikern machen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich damit anfangen. – Der Punkt, den wir gemacht haben, ist, dass Sie in den Patienten, die geeignet waren, schon Oxaliplatin und Irinotecan – das sind die beiden Chemotherapiepartners – mit aufgenommen haben. Da gibt es eine extra Untergruppe, die Sie gebildet haben, worin „dosisreduziert“ steht. Es ist schwierig, das zu definieren.

Die Grundidee ist, dass es eine Gruppe von Patienten gibt, die zum Teil komorbide sind, zum Teil schon vorher behandelt worden sind und die zum Beispiel in der adjuvanten Therapie auch schon Oxaliplatin bekommen haben. Das heißt, die Grundentscheidung ist eher: Kann man einem Patienten überhaupt eine etwas intensivere Chemotherapie zumuten? Dann geht es erst mal nicht so sehr um eine fixe Dosierung, wenn das so ist, sondern dann wird diese Therapie gegeben. Das wäre dann in der Kombinationstherapie ein Fluoropyrimidin zusammen mit Oxaliplatin oder Irinotecan. Hier jetzt eine eigene, sozusagen in Stein gemeißelte Subgruppe zu machen, die man als „dosisreduziert“ bezeichnet, ist ein Stück artifizuell, und deswegen haben wir das auch so formuliert. Selbstverständlich ist uns klar, dass dann, wenn wir einen älteren Patienten zum Beispiel mit Irinotecan behandeln und er eine

schwere Diarrhö bekommt, die Dosis reduziert wird. Aber dann wäre er grundsätzlich erst mal für eine Therapie geeignet gewesen und ist als solches auch aufgeklärt worden.

Hintergrund ist selbstverständlich, dass die reine Behandlung mit Fluoropyrimidin zu niedrigeren Remissionsraten und damit auch niedrigerer Linderung der Symptomlast führt. Deswegen ist die Grundentscheidung bei der Aufklärung für den Patienten eher: Kann man grundsätzlich eine Kombination anwenden? Das sind die Kombinationen, die wir eben aufgeführt haben. Dagegen steht – so haben wir es ja auch in den Leitlinien geschrieben –, wenn er nur ein Fluoropyrimidin bekommt, also zum Beispiel nur Capecitabin; das wäre für uns eine andere Gruppe.

Deswegen haben wir – das ist aber jetzt wirklich für uns kein Grund, in den Krieg zu ziehen – vorsichtig gesagt, Fluoropyrimidin wäre für uns die niedrigschwellige Therapie: Wer für etwas anderes nicht geeignet ist, der bekommt das, die anderen bekommen zunächst eine Kombinationstherapie. Das wäre der große Block der Patienten, bei denen wir hier die Vergleichstherapie gesehen hätten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Weitere Fragen? – Herr Kaiser vom IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Wörmann, ich habe folgende Nachfrage dazu. Wenn ich das richtig verstehe, wenn ich auch Ihre Stellungnahme richtig verstehe, dann geht es also weniger darum, zu sagen, dass es eine solche Gruppe nicht gibt, für die eine solche intensive Therapie nicht infrage kommt, sondern darum, dass das, was der G-BA dann als eine Therapie festgelegt hat, aus Ihrer Sicht nicht das Geeignete wäre. Was wäre dann, sofern ich das richtig verstanden habe, aus Ihrer Sicht dafür eine geeignete Therapie? Können Sie das beschreiben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wie Sie auch aus unseren Leitlinien entnehmen können, differenzieren wir zwischen intensiver Therapie – das ist die Kombination mit Oxaliplatin/Irinotecan – versus FD, wie wir Fluoropyrimidin abkürzen, was wir als Monotherapie sehen, was ich eben vielleicht etwas schnell gesagt habe. Aber da würden wir auf jeden Fall sagen: Das sind Patienten, die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind. Dann würden wir uns auf diese Therapie zurückziehen – noch mal ganz kurz; jetzt im Moment war es notwendig, darauf hinzuweisen –, natürlich nur bei Patienten, die keinen genetischen Polymorphismus haben, sodass sie ein Fluoropyrimidin nicht bekommen können. Es war die Entscheidung vom letzten Jahr, dass diese Patienten jetzt genetisch analysiert werden, um diese kleine Gruppe von Patienten aus der besonderen Toxizität herauszunehmen. Aber ich denke, wir können uns darauf festlegen, wie wir es auch in den Leitlinien geschrieben haben: Wenig aggressiv würde vor allem bedeuten, nur Fluoropyrimidin zu bekommen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Kaskel dazu, bitte.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Ich habe eine Nachfrage. Wir haben diese Studie auch ganz besonders deswegen durchgeführt, weil gerade auch vom G-BA – wir sind seit 2015 in Kontakt zu MSI – der Gedanke kam, dass man für eine Leitlinie eine randomisierte kontrollierte Studie bei MSI machen sollte. Das ist ja hier mit der KEYNOTE 177 passiert. Deswegen wäre für mich die Frage, ob die differenzierte Entscheidungsebene hier weiterhin klinisch ist oder ob für diese Patienten nicht eher die molekularbiologische Charakterisierung den Therapiepfad vorgeben würde, sodass sich die Frage der Unterscheidung nach intensiv/nicht intensiv eigentlich nicht mehr stellt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich weiß nicht, ob wir die gesamte Choreographie der üblichen Anhörung stören, wenn die Pharmaindustrie jetzt Fragen an die Kliniker stellt. Ich wollte nur darauf hinweisen, nicht dass etwa die gesamte Statik hier ins Wanken kommt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Da brauchen Sie keine Sorge zu haben, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der große Punkt, der gerade hier angebracht wurde, ist folgender: Wir denken seit etwa sechs, sieben Jahren, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren bei dieser biologisch definierten Gruppe von Patienten mit kolorektalem Karzinom, nämlich denjenigen mit dem MSI-H, eine besonders hohe Wirksamkeit haben. Das ist zuletzt damals durch eine Arbeit deutlich gemacht worden, die im *New England Journal of Medicine* sehr prominent publiziert wurde und direkt vorher auch auf dem ASCO-Meeting vorgestellt wurde.

Ich habe die Zahlen zwar nicht da, aber das hat sicherlich dazu geführt, dass seitens der Kliniker, die diese Patienten betreuen, seit Jahren bei den Krankenkassen Anträge zur Kostenübernahme für Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom gestellt werden, in dieser Subgruppe eben definiert als MSI-H, weil wir das ganz offensichtlich wissen: Die extrem hohe Mutationslast bei diesen Patienten führt auf den Tumorzellen dazu, dass viele Mutationen vorhanden sind. Das ist gut für eine immunogene Therapie, immunologisch gezielte Therapie, sodass sie besonders dafür geeignet sind.

Insofern haben wir damals in Deutschland auch sehr sensitiv gesehen, dass die FDA schon 2017 für diese Patienten eine Zulassung erteilt hat; ich glaube, die Zahl stimmt so, wie ich sie zitiere. In Deutschland waren wir hinterher und haben gesagt: Wir bleiben bei der hehren Lehre, bei der sauberen Lehre, und möchten dafür eine randomisierte Studie haben. Dazu stehen wir auch auf evidenzbasierter Basis. Aber ich glaube, alle von uns kennen Patienten mit phänomenalen Verläufen bei kolorektalem Karzinom, die dann mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt wurden und über Jahre in Remission geblieben sind. – So. Jetzt zurück zu dem, was wir hier haben.

Ja, natürlich ist die Biologie wichtig. Trotzdem ist es natürlich auch wichtig, zu sehen, ob es wirklich besser ist als der Standard. Insofern würden wir wohl von uns aus nicht an unserer eigenen Evidenz sägen und sagen: Wir wollen keine randomisierten Studien mehr. Trotzdem ist das Ergebnis, das jetzt hier herausgekommen ist, erfreulicherweise genau das, was wir erwartet haben, nämlich dass hier eine Gruppe von Patienten isoliert und identifiziert werden kann, die in phänomenaler Weise von dieser Therapie profitieren.

Das führt jetzt allerdings bei der Systematik der Studie auch wieder dazu, dass wir Patienten, die im falschen Arm gelandet sind, mit Cross-over behandeln. Insofern wundert es uns nicht, dass hier die Cross-over-Raten so hoch sind, weil wir nicht akzeptieren können, dass ein Patient, bei dem wir sehen, dass er diese hohe Chance hat und im anderen Arm gelandet ist, diese Möglichkeit der Immuncheckpoint-Therapie nicht bekommt. Deswegen wird es langfristig schwierig sein, auch hier die Überlebensdaten zu analysieren, weil mehr als die Hälfte der Patienten Cross-over sind. Trotzdem sehen wir einen Riesenvorteil. Wenn man gerade die Kurven für das PFS sieht, so laufen sie dramatisch auseinander.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller von der KBV, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich wollte jetzt einen anderen Punkt ansprechen. Meine Frage ist: Gibt es noch Wortmeldungen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Population II?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nein, Wortmeldungen dazu liegen nicht vor, Frau Müller; sonst hätte ich sie herangenommen.

**Frau Dr. Müller:** Gut. – Dann gehe ich jetzt zu den PROs; das ist ein wichtiger Punkt. Das IQWiG hat hier wegen Verzerrung bezüglich der Erhebungszeitpunkte die PROs, also Morbidität und Lebensqualität, gar nicht herangezogen. Es war ja so, dass in der KEYNOTE-177-Studie die PROs zu Studienbeginn – klar, Baseline –, dann beim ersten Termin zu Woche 2 im Kontrollarm – Chemotherapie hat ja zweiwöchige Zyklen – und zu Woche 3 im

Interventionsarm, also jeweils zu Beginn erhoben wurden, danach aber in jeweils dreiwöchigen Zyklen, Woche 6, 9, 18 usw. Das bedeutet allerdings, dass nur zu drei Zeitpunkten die Erhebung in dem Chemotherapiearm jeweils zur Mitte des Zyklus stattfindet, nämlich zu Woche 9, 27 und 45.

Nun ist ja bekannt, dass unter Chemotherapie, wenn man einen neuen Zyklus anfängt, die Nebenwirkungen erst mal unten sind und dann im Verlaufe der Therapie wieder ansteigen. Bei Immuncheckpoint-Inhibitoren ist es meiner Kenntnis nach nicht so ausgeprägt. Jetzt ist meine Frage dazu, die an die Kliniker geht: Wie ist der Verlauf von Nebenwirkungen – es geht ja auch um Morbidität und Ansprechen im Zyklusverlauf unter Immuncheckpoint-Inhibitoren versus Chemotherapie –, wie sind da Ihre Erfahrungen?

Dann zur Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat bereits gesagt, dass man möglicherweise – es handelt sich hier nur um drei Zeitpunkte – diese im Sinne einer Sensitivitätsanalyse herausrechnen und gucken könnte, ob dann vergleichbare Ergebnisse da sind. Die Frage ist, ob Sie in dieser Hinsicht etwas vorlegen möchten.

Wir hatten die Diskussion bereits einmal vor einigen Jahren beim RCC auch bei Pembrolizumab. Da gab es ebenfalls unterschiedliche Erhebungszeitpunkte. Damals wurden die PROs dann tatsächlich nicht herangezogen; damals waren aber die betroffenen Erhebungszeitpunkte viel zahlreicher. Damals wurden die PROs im Vergleichsarm Sunitinib jeweils am Anfang und am Ende und im Pembrolizumab-Axitinib-Arm jeweils zu Beginn des Zyklus erhoben. Somit waren wesentlich mehr Zeitpunkte betroffen. Damals war auch diskutiert worden, ob man sie nur alle sechs Wochen heranzieht, was jeweils der Beginn wäre und der gleiche Zeitpunkt. Da wäre allerdings wesentlich mehr weggefallen.

Könnten Sie sich einfach noch einmal dazu äußern, ob Sie eine entsprechende Sensitivitätsanalyse hier vorlegen wollen, und vielleicht auch noch mal auf die von Ihnen nachgereichten MMRM-Analysen eingehen, die das aus Sicht des IQWiG nicht heilen, da die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte da sind, die aber andererseits schon den gesamten Verlauf betrachten und nicht die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, die natürlich besonders anfällig ist, die Time-to-Event-Analyse, wenn es zu bestimmten Zeitpunkten anders im Zyklus erhoben wird? Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Das sind zwei Abschnitte gewesen; der eine richtete sich an die Kliniker zum Verlauf von Nebenwirkungen. Wer kann das beantworten und dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das könnten alle. Ich weiß nicht, ob Herr Arnold oder Herr Pox beginnt, ob wir es in alphabetischer Reihenfolge machen möchten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Gut. Dann ist Herr Professor Arnold in alphabetischer Reihung dran. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Arnold (AIO):** Ich kann mal übernehmen, auch um Herrn Wörmann zu entlasten. – Vielen Dank für die Frage; das ist natürlich eine sehr gute Frage. Die Morbidität, die ja immer eine Summe aus therapiebedingter Morbidität und krankheitsbedingter Morbidität ist, ist beim kolorektalen Karzinom in dieser Situation wahrscheinlich am ehesten eine therapiebedingte Morbidität. Das heißt, die Frage der Nebenwirkungen der beiden Therapiearme ist durchaus relevant.

Allerdings ist die Abfolge des Auftretens von therapiebedingten Nebenwirkungen im Vergleichsarm, besonders also im Chemotherapie-Arm, nicht oder nicht wirklich an den Zeitpunkt der Gabe gekoppelt, wenn man von der einen sehr seltenen Nebenwirkung „Übelkeit und Erbrechen“ absieht. Ich glaube, nur da gibt es eine gewisse Korrelation mit der Gabe. Für den Rest der Toxizitäten, also der Morbidität, die durch Therapie kommt, ist es, glaube ich, relativ unabhängig vom Evaluierungszeitraum, bis auf die eine Toxizität, die sicherlich dosiskumulativ zu sehen ist, was Neuropathie betrifft. Das heißt, es gibt eine gewisse Korrelation mit dem Erhebungszeitpunkt. Allerdings ist dieser Zusammenhang im Verhältnis

zu anderen onkologischen Therapien beim Kolorektalkarzinom bei den Vergleichstherapien nicht sehr stark ausgeprägt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Arnold. – Herr Professor Pox, wollen Sie das noch ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Pox (DGVS):** Nein, das ist genau richtig. Bei den Checkpoint-Inhibitoren ist eben von Interesse, dass die Nebenwirkungen am Anfang auftreten, aber auch im Verlauf auftreten können. Insofern ist es da etwas anders, als wir es bei den Chemotherapien kennen. Ich finde, das mit dem Erhebungszeitraum ist vollkommen legitim.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Müller, ist damit, was die Kliniker anbelangt, die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Das war sehr hilfreich, auch die Information von Ihnen, Professor Arnold, dass es sich hier bei den Nebenwirkungen unter Chemotherapie anders als bei anderen Tumoren sozusagen mehr um einen gleichförmigen Verlauf handelt, eben bis auf die bekannten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, die zu Beginn eher nicht auftreten, wenn man das vor Therapiebeginn erhebt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Dann würde ich Herrn Dr. Kaskel vom pU bitten, die zweite Frage zu beantworten. – Bitte schön, Herr Dr. Kaskel.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Wir haben hier bei dieser Leitentität Kolorektalkarzinom eine ganz besondere Situation. Wir haben vorhin die hervorragenden Daten beim Hodgkin-Lymphom bei der Lebensqualität diskutiert. Hier beim Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR haben wir über eine Vielzahl von Kategorien hinweg Vorteile, die wir so selbst bei Pembro noch nicht gesehen haben. Wir haben in sieben von acht Skalen des EORTC QLQ-C30 Vorteile, in acht von 18 Skalen des CR29, der kolorektalspezifisch ist, und im EQ-VAS Vorteile. Wir sehen eine deutliche Verbesserung in vier von sechs Skalen beim C30 und in zwei von fünf Skalen beim CR29. Uns freut besonders, dass wir auch beim globalen Gesundheitsstatus deutliche Effekte sehen, insgesamt also eine deutliche Hinauszögerung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Wichtig erscheint mir zudem, dass man das auch über die Zeit sieht. Wir haben im Dossier auch die Langzeitverläufe gezeigt, und wir sehen ganz früh einen Trend der Kurven und einen deutlichen Effekt über die Zeitpunkte hinweg. – Entschuldigung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nein, es ist alles gut, Herr Dr. Kaskel. Sie dürfen so lange reden, wie Sie wollen. Vielen Dank. – War die Frage damit beantwortet, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Nein. Ich habe ja gefragt, ob Sie bereit wären, im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Werte für diese drei Zeitpunkte vorzulegen, wozu wir von den Klinikern jetzt gehört haben, dass sie das bis auf eine Nebenwirkung in dem Morbiditätsparameter „Übelkeit und Erbrechen“ nicht für so relevant halten. Damit könnte man diese ganze Diskussion relativ schnell abkürzen; dann sollte sich da eigentlich kein Unterschied zeigen. Deshalb war meine Frage ganz konkret an den pharmazeutischen Unternehmer, um hier letzte Unsicherheiten auszuräumen: Könnten Sie das vorlegen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wollen Sie dazu noch einmal Stellung nehmen, Herr Dr. Kaskel?

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Das würde die Kollegin Puchstein machen, wenn Sie erlauben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann hat die Kollegin Puchstein das Wort. – Bitte schön, Frau Dr. Puchstein.

**Frau Dr. Puchstein (MSD):** Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal kurz auf die drei Zeitpunkte Woche 9, 27 und 45 eingehen. Wir haben im Dossier neben den Ereigniszeitanalysen auch die

Analyse über den Zeitverlauf inklusive graphischer Abbildungen dargelegt. Wir sehen hier für den Vergleichsarm zu diesen drei Zeitpunkten keine Auffälligkeiten.

Ergänzend haben wir die von Ihnen schon angesprochenen MMRM-Analysen mit der Stellungnahme nachgereicht. Hier schaut man sich die mittlere Änderung über die Zeit im Vergleich zu Baseline an. Auch diese zusätzlichen Analysen bestätigen die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse. Wir sehen hier deutliche Vorteile über die verschiedenen Funktions- und Symptomskalen hinweg, besonders auch, wie Herr Kaskel vorhin schon hervorgehoben hat, beim globalen Gesundheitsstatus.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Puchstein. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Nicht direkt, aber ich habe kein Entgegenkommen in der Hinsicht herausgehört. Diese Analysen, bei denen man einfach bloß drei Zeitpunkte herausnehmen wollte, sollte relativ schnell zu machen sein, um das noch einmal vorzulegen. Das nehme ich dann mit, wenn das auch nicht direkt beantwortet wurde. Aber Herr Kaiser hat sich gemeldet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dazu hat sich Herr Kaiser gemeldet, ja, genauso ist es. – Herr Kaiser, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Zahn, vielen Dank. – Vielleicht kurz zu der MMRM-Analyse. Sie ist natürlich auch wesentlich dadurch beeinflusst, dass Sie dort auch den Neun-Wochen-Zeitpunkt, der ja am Anfang liegt, und die weiteren Zeitpunkte mit hineingenommen haben, insbesondere natürlich durch den Neun-Wochen-Zeitpunkt, auch aufgrund der Menge der Daten, die an der Stelle erhoben worden ist. Insofern löst die von Ihnen vorgelegte MMRM-Analyse das Problem überhaupt nicht.

Auch mir ist unklar, warum Sie solche Analysen nicht vorlegen. Sie sind ja inzwischen auch in der Draft Guideline der FDA vorgesehen, sodass man, wenn es unterschiedliche Zykluslängen, Zykluszeitpunkte, Gabezeitpunkte gibt, dies durch zwei Dinge erledigen kann, entweder durch relativ häufige Erhebungen – das können Sie hier im Nachgang nicht mehr machen, weil die Studie so gelaufen ist, wie sie ist – oder eben durch eine Harmonisierung von Auswertungszeitpunkten, und das können Sie machen. Nichts anderes haben wir beschrieben. Ich bin auch ein wenig verwundert darüber, dass es offensichtlich von Ihnen keine Bereitschaft dazu gibt, das zu machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt vom GKV-Spitzenverband. – Bitte schön, Herr Hastedt.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. – Wir haben drei Fragen, als Erstes an den pharmazeutischen Unternehmer und die Kliniker. Laut EPAR und Fachinformation wurde in der KEYNOTE 177 eine erhöhte Frühsterblichkeit unter Pembrolizumab festgestellt. Können Sie vielleicht dazu was sagen? Was bedeutet das für die Therapieentscheidung und am Ende für die Zielpopulation?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Wer beantwortet das? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann damit anfangen. – Wir haben bei fast allen Studie festgestellt – wir sehen es in der nächsten Anhörung gleich noch einmal, ganz ausdrücklich beim Urothelkarzinom –, dass das Ansprechen auf Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie etwas langsamer ist, dafür jedoch besonders nachhaltig.

Anders gesagt: Patienten mit einem sehr aggressiven Verlauf eines Malignoms – das ist nicht speziell für das Kolorektalkarzinom; das trifft genauso auf das NSCLC und ebenso für Urothelkarzinome zu – sprechen etwas schneller auf Chemotherapie an. Das heißt, die Weisheit des Klinikers besteht im Moment darin, die Patienten mit sehr aggressiven Verläufen initial vielleicht in Kombination oder zumindest am Anfang mit Chemotherapie zu behandeln, damit wir sie nicht verlieren.

Herr Hastedt, die Formulierung „Frühsterblichkeit“ würde ich so nicht benutzen; das ist die Sterblichkeit aufgrund der Erkrankung, weil sie so aggressiv verläuft. Es ist eine relativ höhere Sterblichkeit mit Immuntherapie, also der langsamen Therapie und vielleicht Chemotherapie; das ist gar nicht so erstaunlich. Aber die Weisheit besteht unseres Erachtens im Moment darin, diese Patienten mit den sehr aggressiven Verläufen von vornherein so zu behandeln, dass sie die ersten drei bis sechs Monate überleben; dann greift die Immuntherapie.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Wollen die beiden anderen Kliniker noch ergänzen? – Herr Professor Arnold, bitte.

**Herr Prof. Dr. Arnold (AIO):** Ich hatte mich gemeldet, Herr Zahn; danke. – Um es zu präzisieren: Die Ansprechgeschwindigkeit ist in den Parametern ja gar nicht ausgedrückt. Insofern ist dies eine leichte Korrektur oder Präzisierung des Statements von Professor Wörmann.

Wir sehen bei den Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine frühe Progression zu erleiden; aber wir sehen keine Übersetzung in eine vermehrte Sterblichkeit. Das heißt, die Konsequenz auch für den Kliniker ist die engmaschige Beobachtung, ob Patienten progredient werden, um sie dann auf eine geeignete Chemotherapie umzusetzen. Das heißt, im Sinne des Patientennutzens ist hier kein Schaden durch die frühe Progression zu erwarten; das sehen wir aus dem Verlauf der Überlebenskurven.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Pox, wollen Sie das auch noch ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Pox (DGVS):** Nein, danke, aus Zeitgründen mache ich das nicht, nein.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Herr Hastedt, dann sind Sie wieder dran. – Oder wollten Sie dazu etwas sagen, Herr Kaiser?

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, wenn es möglich ist, doch. Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage, Herr Wörmann, Herr Arnold. Gibt es irgendwelche Merkmale, anhand derer man eine Wahrscheinlichkeit für die Aggressivität, für die frühe Progression abschätzen kann, oder ist es tatsächlich eine Beobachtung der konkreten Progression, auf die man dann reagiert? Bei Letzterem könnte man studententechnisch jetzt erst mal als Auswertung gar nichts machen. Mit Merkmalen, die damit verbunden sind, könnte man sich ja überlegen, ob man da entsprechende Analysen macht; deswegen meine interessierte Frage dazu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Arnold, bitte.

**Herr Prof. Dr. Arnold (AIO):** Das ist eine extrem interessante Frage, Herr Kaiser, die wir in den wissenschaftlichen Gruppen sehr intensiv diskutieren. Klinisch können wir das nicht abschätzen. Wir haben also keine Parameter. Wir können es auch nicht aus dem Verlauf der Erkrankung vorher absehen, also allen Intervallen bis zum Auftreten einer metastasierten Erkrankung. Im Hinblick darauf, ob wir es eines Tages aus biologischer Perspektive können, bin ich durchaus nicht pessimistisch. Aber aktuell haben wir da, glaube ich, nichts in der Hand, was uns eine Stratifizierung erlauben würde.

**Herr Dr. Kaiser:** Okay, danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Arnold. – Herr Hastedt, Sie hatten zwei weitere Fragen.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. – Die zweite Frage richtet sich auch an den pharmazeutischen Unternehmer und die Kliniker. Können Sie bitte noch einmal kurz die Nebenwirkungen von Interventionen und Kontrolle im Vergleich beschreiben, und zwar mit Blick auf die Frage, ob Sie dann eine Erklärung dafür haben, dass sich die Vorteile bei den SUE und den schweren UE in den Abbruchquoten wegen UE in diesem Fall eben nicht widerspiegeln?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? Das richtet sich an beide, an pU und Kliniker, vielleicht zunächst an den pU. Wer macht das vom pU? – Herr Dr. Kaskel, bitte schön.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Wir sehen Vorteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, bei den nicht schweren unerwünschten Ereignissen und bei den schweren unerwünschten Ereignissen CTCAE Grad 3 bis 5. Wir wissen aber auch, dass in dieser Studie sehr viel Switching stattgefunden hat, also Cross-over.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Die Kliniker waren auch angesprochen. Wer von den Klinikern kann etwas dazu sagen? – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann im Allgemeinen etwas dazu sagen. Abbruchraten bestehen ja aus verschiedenen Faktoren. Wir haben hier durchaus ein älteres Patientenkollektiv. Wir hätten jetzt nicht unbedingt erwartet, dass von vornherein die eine Therapie hinsichtlich der Abbruchraten so viel besser als die andere wäre. Deswegen haben wir uns als Kliniker hier so leise verhalten. Fragen direkt zur Studie muss der pharmazeutische Unternehmer schon selbst beantworten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Hastedt, Sie hatten eine dritte Frage. – Oder wollen Sie noch ergänzen?

**Herr Dr. Hastedt:** Nein, gut. Ich nehme mit: So wirklich liegt eine Erklärung dafür aktuell nicht vor.

Aber die dritte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist folgende: Im EPAR wird bemängelt, dass keine Daten zum PD-L1-Status erhoben wurden. Können Sie noch einmal sagen, warum das nicht geschehen ist? Der PD-L1-Rezeptor ist ja immerhin das Target des Antikörpers.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Wittig, bitte.

**Herr Dr. Wittig (MSD):** Die Firma MSD hat vor einigen Jahren eine Phase-Ib-Studie durchgeführt, die KEYNOTE 028, in der primär auf PD-L1 selektiert wurde, sprich, nur PD-L1-positive Darmkrebspatienten eingeschlossen wurden. Bei diesen circa 30 Patienten gab es lediglich bei einem Patienten ein Ansprechen, und das war ein Patient, der eine Mismatch-Reparatur-Defizienz aufwies, sodass man dann frühzeitig auch diesen Biomarker für dieses spezielle Kollektiv in den Vordergrund gestellt hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich wollte ich nur den Ball herüberspielen. Sie haben hier die Chance, Professor Büttner als Experten dabei zu haben, der einer der herausragenden Pathologen in Deutschland auf diesem Gebiet ist. Vielleicht wäre das eine Gelegenheit, ihn einzubinden. Wir unterscheiden zwischen PD-L1-Status und MSI-H. Ich wollte vor allem das einbinden, was die Stärke des MSI-H hier bedeuten würde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Büttner, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Büttner (UK Köln):** Ob tatsächlich PD-L1-Status in dieser Studie gemessen worden ist, kann ich nicht sagen. Das müsste vielleicht der Pharmahersteller sagen, da sicherlich auch weitere Biomarker gemessen worden sind. Wir wissen aber vom kolorektalen Karzinom, aber auch von weiteren hochgradig Mikrosatelliten-instabilen Adenokarzinomen, dass die MSI-H-Eigenschaft ein so starker Prädiktor für ein Ansprechen auf eine Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern oder kombinierten Immuntherapien ist, dass das sozusagen derjenige Marker ist, der alles andere schlägt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Büttner. – Ich will noch mal zurückspielen zu Herrn Hastedt: Sind damit Ihre Fragen beantwortet?

**Herr Dr. Hastedt:** Grundsätzlich schon, vielen Dank. – Vielleicht noch mal eine Rückfrage an Herrn Büttner. Sie haben aber gesagt, es würde schon Sinn machen, auch mehrere Biomarker zu untersuchen, um gegebenenfalls auch bezüglich des Ansprechens innerhalb dieser Zielpopulation mit MSI-H unterscheiden zu können. Habe ich das richtig verstanden?



**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Büttner.

**Herr Prof. Dr. Büttner (UK Köln):** Das ist prinzipiell richtig, aber das ist natürlich eine Frage der Forschung, die Sie hier stellen. Die klinische Selektion von Patienten für die Immuntherapie ist so hoch und so stark, dass der Einsatz dieses Markers MSI-H eine ganz klare Rationale hat und ein ganz starker Prädiktor ist. Ich glaube, das ist für die klinische Selektion von Patienten ein sehr guter Parameter. Das heißt natürlich nicht, dass in zukünftigen Forschungsprojekten nicht vielleicht noch zusätzliche weitere Marker herausgeholt werden könnten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Büttner. – Frau Müller, KBV, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Von meiner Seite habe ich an Herrn Professor Büttner noch eine Nachfrage zur Präzisierung. Für Sie sind die hier angewendeten Marker die relevanten, und Sie würden hier nicht weiter nach PD-L1-Status differenzieren? Es würde für Sie keine Rolle spielen, weil der Marker so stark ist. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Dr. Büttner (UK Köln):** Genauso ist es. Ich habe auch in meiner Stellungnahme noch einmal darauf hingewiesen, dass es prinzipiell verschiedene Methoden gibt, den MSI-H-Status zu bestimmen. Es gibt erstens immunhistochemische Verfahren, die den Verlust von Enzymen anzeigen, die die Mikrosatellitenstabilität gewährleisten. Bei Ausfall wissen wir: Der Tumor ist MSI-H. Es gibt zweitens ein PCR-Verfahren, bei dem Mikrosatellitenlängen gemessen werden und die Instabilität sichtbar gemacht werden kann. Drittens gibt es auch die Verfahren der umfangreichen Sequenzierung mit Next-Generation Sequencing, wo man über Mikrosatelliten hinweg sequenziert und erkennt, dass intrinsisch in dem Tumor dieser DNS-Reparaturdefekt vorliegt. Lange Rede, kurzer Sinn: Es gibt also verschiedene Methoden, die aber letztlich biologisch den gleichen Defekt MSI-H anzeigen.

In meiner Stellungnahme hatte ich darum gebeten, dass man hier methodenoffen ist, weil die meisten mikrosatelliteninstabilen Karzinome nichts mit der Erbllichkeit zu tun haben. Vielmehr sind das sporadische Tumoren, die im Laufe ihrer Tumorentstehung mikrosatelliteninstabil werden. Das heißt, es ist wichtig, in der Pathologie mit der Immunhistochemie ein ökonomisches, kostengünstiges und breit verfügbares Testverfahren zu haben, um tatsächlich effizient diese Patienten erkennen und den Biomarker korrekt einsetzen zu können.

Prinzipiell gibt es gute klinische publizierte Daten, die die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Methoden verglichen haben. Die neueren Studien, die wirklich optimale immunhistochemische Antikörper einsetzen, optimale PCR-Tests einsetzen, zeigen, dass deren Sensitivität und Spezifität beim Kolorektalkarzinom sämtlich über 99 Prozent liegen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Büttner. – Weitere Fragen? – Ich stelle fest, das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, die Diskussion der letzten Dreiviertelstunde noch einmal zusammenzufassen. Ich nehme an, das macht wieder Frau Dr. Wendel-Schrief. – Bitte schön, Frau Dr. Wendel-Schrief, dann haben Sie das Wort.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Danke, Herr Zahn. – Ich fand die Diskussion hier in der letzten Dreiviertelstunde sehr interessant. Ich glaube, jetzt am Schluss kamen wir auch deutlich auf den Punkt der ganzen Diskussion zu sprechen.

Wir haben es hier mit einem besonderen Anwendungsgebiet zu tun. Diese Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und MSI-H bzw. dMMR haben eine sehr hohe Mutationslast und profitieren besonders von dieser Therapie mit Pembrolizumab. Ich denke, dies kann man für die Gesamtpopulation sagen. Es ist also aus unserer Sicht weiterhin keine Differenzierung notwendig. Das ist auch leitliniengerecht und entspricht, wie wir von den Klinikern gehört haben, dem Versorgungsalltag.

Ich fand vor allen Dingen am Schluss die Diskussion insofern auch interessant: Wir haben es hier bei dieser Studie, der KEYNOTE 177, mit einer Studie zu tun, die sowohl die Selektion nach

MSI-H und dMMR vornimmt, dies aber auch noch in einer Tumorentität stattfindet, nämlich beim Kolorektalkarzinom. Wir werden in der Zukunft Studien haben, die dann verschiedene Tumorentitäten einschließen, und auch da muss man schauen, wie man sie dann hier bei der Nutzenbewertung überhaupt betrachtet. Insofern glaube ich, dass die heute begonnene Diskussion sicherlich noch weiter fortgeführt werden muss.

Ich darf daran erinnern, dass auch das IQWiG trotz der Kritikpunkte zu einem beträchtlichen Zusatznutzen gekommen ist. Wir sind der Ansicht, dass es sich dadurch, dass es in verschiedenen Kriterien und verschiedenen Dimensionen stattgefunden hat, hier um einen erheblichen Zusatznutzen handelt. Aber wie gesagt, ich fand die Diskussion heute sehr interessant. – Vielen Dank dafür.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Wendel-Schrief, für Ihre zusammenfassende Stellungnahme. Sie können sicher sein, dass das jetzt in die weitere Diskussion eingehen wird.

Ich möchte mich bei allen Teilnehmern herzlich für diese interessante Anhörung bedanken, insbesondere bei den Klinikern, dass sie sich Zeit dafür genommen haben. – Die Sitzung ist beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 12:04 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-392-z Pembrolizumab**

Stand: Februar 2021

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Pembrolizumab

[kolorektalen Karzinoms mit einer hohen Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Trifluridin/Tipiracil (D-535)  
Regorafenib (D-189)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	Anwendungsgebiet laut PO: Keytruda as monotherapy is indicated for the first line treatment of metastatic microsatellite instability high (MSI H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in adults.
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.
Calciumfolinat V03AF03 (z.B. Calciumfolinat-GRY®)	in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom</li> </ul>
Capecitabin L01BC06 (z.B. Capecitabin Accord)	zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms
Cetuximab L01XC06 Erbix®	Erbix ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie,</li> <li>• als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX</li> </ul>
5-Fluorouracil L01BC02 (z.B. 5-FU medac 50 mg/ml Injektionslösung)	Fortgeschrittenes oder metastasierendes kolorektales Karzinom

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Irinotecan L01XX19 (z.B. Irinotecan Fresenius)</p>	<p>zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie im Stadium einer fortgeschrittenen Erkrankung.</li></ul> <p>In Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-) exprimierendem metastasierendem kolorektalen Karzinom mit KRAS-Wildtyp, die keine vorangehende Behandlung gegen die metastasierende Erkrankung erhalten haben oder nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie angezeigt.</p> <p>In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab wird Irinotecan Fresenius als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.</p> <p>In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotecan Fresenius als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom angewendet.</p>
<p>Mitomycin L01DC03 (z.B. Mito- medac®)</p>	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• fortgeschrittenes kolorektales Karzinom</li></ul>
<p>Oxaliplatin L01XA03 (z.B. Oxaliplatin onkovis)</p>	<p>Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure angewendet.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms.</li></ul>
<p>Regorafenib (Stivarga®)</p>	<p>Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie</p>

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Lonsurf wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.
Panitumumab L01XC08 (Vectibix®)	zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit RAS-Wildtyp <ul style="list-style-type: none"><li>• in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI.</li></ul>



## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-392z (Pembrolizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 6. Januar 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	8
3.3 Systematische Reviews.....	15
3.4 Leitlinien.....	36
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	73
Referenzen .....	75
Anhang .....	77

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AE	Adverse Events
AIOM	Italian Medical Oncology Association
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive Care
CapeOX	Oxaliplatin and capecitabine
CT/CTC	Chemotherapie
dMMR	Deficient mismatch repair
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EGFR MAB	EGFR monoclonal antibodies
EGFR TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitors
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFIRI	Irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin
FOLFOX	Oxaliplatin, infusional fluorouracil, and leucovorin
FOLFOXIRI	Irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil/leucovorin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRI	Irinotecan
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LoE	Level of Evidence
LV	Leucovorin
mCRC/KRK	Metastasiertes Kolorektales-Karzinom
MSI	Mikrosatelliteninstabilität

MT	KRAS exon 2 mutant
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nordic FLUX	Nordic 5-fluorouracil/leucovorin bolus schedule combined with oxaliplatin
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival (dt. Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PS	Performance status
RR	Relative risk
RT	Radiotherapy
SAE	Severe adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine kinase inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to progression
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization
Wt	Wild-type

## **1 Indikation**

Zur Behandlung der Erstlinie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms bei Erwachsenen.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1952 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 18 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **G-BA, 2020 [5].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V **Trifluridin/Tipiracil** (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom) Vom 1. Oktober 2020.

#### **Anwendungsgebiet**

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und AntiEGFR-Substanzen.

#### **Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2017 [6].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Februar 2017 - **Trifluridin/Tipiracil**

#### **Anwendungsgebiet**

Lonsurf wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

#### **Vergleichstherapie**

Best Supportive Care

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

---

**G-BA, 2016 [7].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 – **Regorafenib**

**Anwendungsgebiet**

Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.

**Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Regorafenib zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die eine vorangegangene Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-basierte Therapie, und, sofern ein kras-Wildtyp vorliegt, eine Anti-EGFR-basierte Therapie gehabt haben, oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen, ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Dabei wird in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Chan DLH et al., 2017 [4].**

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer.

### **Fragestellung**

To determine the efficacy, safety profile, and potential harms of **EGFR inhibitors** in the treatment of people with metastatic colorectal cancer when given alone, in combination with chemotherapy, or with other biological agents.

### **Methodik**

#### Population:

- People with a histological diagnosis of colorectal carcinoma and confirmed evidence of unresectable, metastatic disease.

#### Intervention/ Komparator:

- EGFR MAb
  - first-line treatment with chemotherapy and an EGFR inhibitor compared to chemotherapy alone;
- EGFR TKI
  - treatment with chemotherapy and EGFR TKI compared to chemotherapy alone;
  - treatment with EGFR TKI compared to best supportive care.

#### Different EGFR inhibitor regimens

- treatment with one EGFR inhibitor compared to treatment with another EGFR inhibitor;
- treatment with one regimen of an EGFR inhibitor compared to treatment with another regimen of the same EGFR inhibitor.
- EGFR inhibitors in combination with chemotherapy and anti-angiogenic agents
  - treatment with chemotherapy and anti-angiogenic agent compared to chemotherapy and EGFR inhibitor;
  - treatment with chemotherapy and anti-angiogenic agent compared to treatment with chemotherapy, antiangiogenic agent, and EGFR inhibitor.

#### Endpunkte:

- PFS, OS, Response, AE, QoL

#### Recherche/Suchzeitraum:

- September 2016
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (the Cochrane Library, Issue 9, 2016)
  - Ovid MEDLINE (from 1950)
  - Ovid Embase (from 1974)



- Hand-searches for meeting proceedings of major conferences (European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), and ASCO GI) from 2012 to March 2016 on 14-15 January 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 Studien (N=15.025 Patienten)
- In total, 7948 participants were enrolled and KRAS status was assessable in 6969 participants: 4402 were KRAS exon 2 WT and 2567 were KRAS exon 2 mutant (MT).

##### Charakteristika der Population:

1. Twelve studies examined the effect of adding EGFR MAbs to either chemotherapy (10 studies) or best supportive care (2 studies) on progression-free survival (PFS) in the KRAS exon 2 wild-type (WT) setting. Ten studies compared the combination of EGFR MAb and chemotherapy (8 with cetuximab, 2 with panitumumab) to the same chemotherapy alone with KRAS status available. (*Adams COIN 2011; Bokemeyer OPUS 2009; Ciardiello CAPRI-GOIM 2016; Douillard PRIME 2010; Passardi ITACA 2015; Peeters 2010; Seymour PICCOLO 2013; Tveit NORDIC VII 2012; Van Cutsem CRYSTAL 2009; Ye 2013*). Two studies (one with cetuximab and one with panitumumab) examined the effect of EGFR MAb as monotherapy (*Amado 2008; Karapetis CO17 2008 – 3. Therapielinie*). In total, 7948 participants were enrolled and KRAS status was assessable in 6969 participants: 4402 were KRAS exon 2 WT and 2567 were KRAS exon 2 mutant (MT).
2. Three studies examined the effect of adding EGFR MAb to chemotherapy in the KRAS unselected setting; this involved 1483 KRAS unselected participants (*Borner 2008; Polikoff EXPLORE 2005; Sobrero EPIC 2008*).
3. One study involving 42 participants solely examined the effect of adding EGFR MAb to chemotherapy in the KRAS mutant setting (*Siena 2013*); we considered this trial in combination with the KRAS mutant cohorts of the studies in 1).
4. Four studies examined the effect of adding EGFR MAb to chemotherapy on progression-free survival compared to adding another (non-EGFR) biological agent to chemotherapy in 2189 KRAS exon 2 WT participants. All trials used bevacizumab as the second biological agent, which permitted its use as the comparator. All four trials compared the combination of chemotherapy with EGFR MAb to the combination of the same chemotherapy with bevacizumab. The chemotherapy backbone was an investigator's choice of mFOLFOX6 or FOLFIRI in Venook CALGB 80405 2014; FOLFIRI in Hecht SPIRITT 2015; mFOLFOX6 in Schwartzberg PEAK 2014; and FOLFIRI in Heinemann FIRE-3 2014. (these, as well as subsequent chemotherapy regimens, are briefly explained in Appendix 6).
5. Six studies examined the effect of using one EGFR inhibitor (whether MAb or TKI) compared to another EGFR inhibitor in 1708 participants. Imgatuzumab (GA201) was compared to cetuximab in KRAS exon 2 WT participants, with FOLFIRI being the chemotherapy backbone (*Bridgewater GAIN-C 2015*). Afatinib was compared to cetuximab in KRAS exon 2 WT participants in the second trial, both of which were given as monotherapy (*Hickish 2014*). Brodowicz 2013 compared two different regimens of cetuximab in combination with first-line

FOLFOX chemotherapy. Ma 2013 compared the combination of continuous erlotinib and CAPOX chemotherapy to intermittent erlotinib with CAPOX therapy. Price ASPECCT 2014 compared cetuximab and panitumumab as monotherapies. Finally, Wasan COIN-B 2014 compared a strategy of intermittent mFOLFOX6 with cetuximab (with mFOLFOX6 with cetuximab ceased after 12 weeks, and assuming stable disease or better with initial treatment, re-introduction of the same treatment on progression) with the same strategy of intermittent mFOLFOX6 with cetuximab, but with maintenance cetuximab in between these treatments.

6. Two studies examined the effect of adding EGFR TKI to chemotherapy on progression-free survival in the KRAS unselected setting in 195 participants. Santoro 2008 investigated gefitinib with initiation of FOLFIRI chemotherapy, which was continued until progression. Vincent 2011 studied erlotinib plus capecitabine in people unsuitable for usual first-line combination chemotherapy.

7. Six studies examined the effect of adding EGFR inhibitor (whether MAb or TKI) to a combination of chemotherapy and anti-angiogenic agent on progression-free survival compared to chemotherapy and anti-angiogenic agent only in 1571 participants. (Hagman ACT2 2014; Hecht PACCE 2009; Johnsson Nordic ACT 2013; Passardi ITACA 2015; Tol CAIRO2 2008; Tournigand DREAM 2015). Two studies investigated EGFR TKI (erlotinib in Hagman ACT2 2014 and gefitinib in Tournigand DREAM 2015) added to bevacizumab in the maintenance setting commenced after stable disease or better with bevacizumab-containing induction chemotherapy. The other three studies investigated EGFR MAb (panitumumab in Hecht PACCE 2009 and cetuximab in Passardi ITACA 2015 and Tol CAIRO2 2008) commenced at the start of first-line chemotherapy together with bevacizumab in both arms. We note that Passardi ITACA 2015 was also mentioned in section 1) above.

#### Qualität der Studien:

The evidence we identified was generally of moderate to high quality. Our main reason for not judging the evidence for all outcomes as high quality was that in some studies the treating doctors assessed their patients' scans for tumour shrinkage or growth, and their knowledge of what treatment the patient received resulted in a higher risk of bias. Another reason for our judging of the evidence as lower quality was that there were differences between the studies grouped in the meta-analyses calculations (heterogeneity).

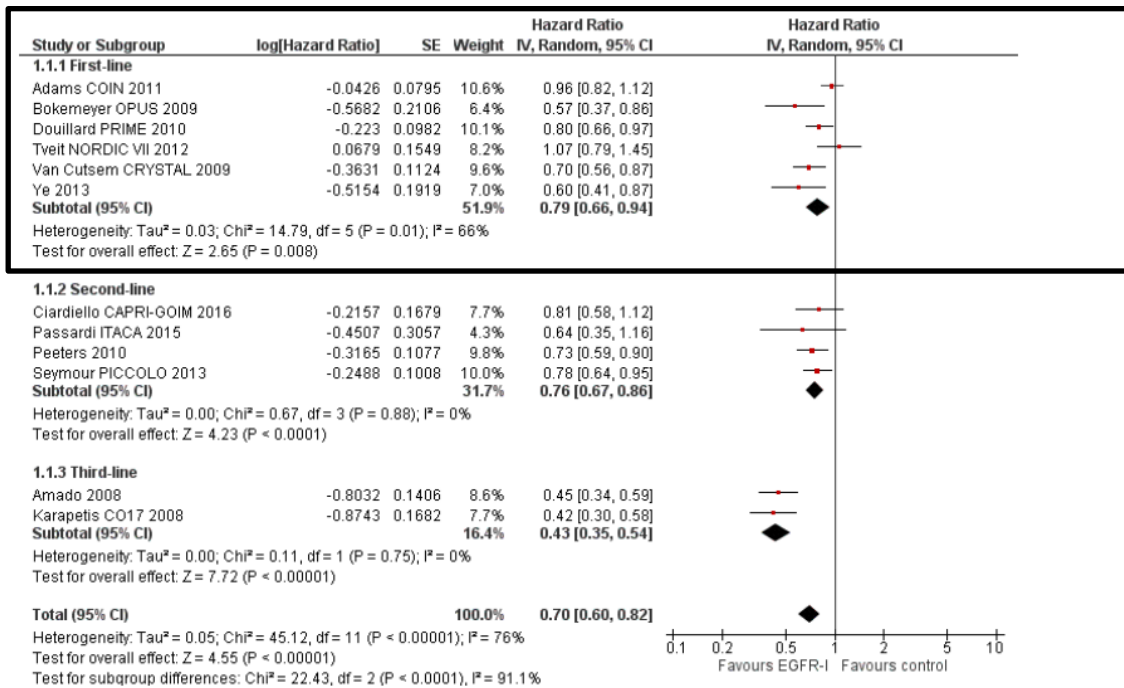
#### Studienergebnisse:

*Hinweis: berichtet werden ausschließlich die Ergebnisse zur 1. Therapielinie*

#### **The addition of EGFR MAb to standard therapy in KRAS exon 2 WT populations**

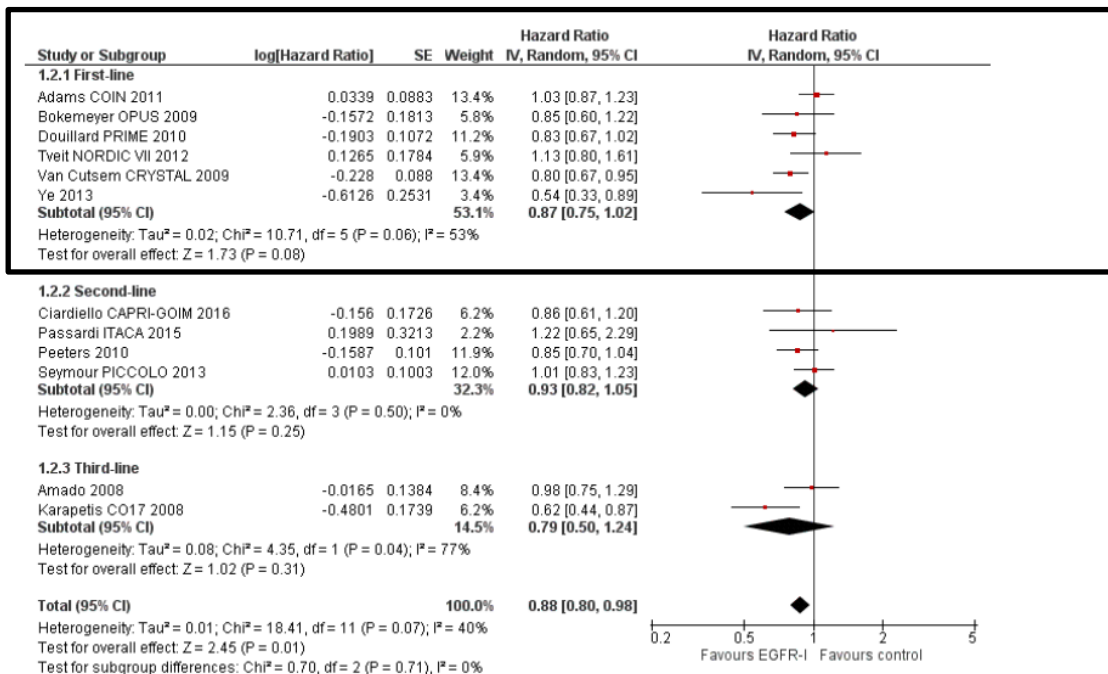
- PFS

Figure 5. Forest plot of comparison: I EGFR MAb in *KRAS* exon 2 WT, outcome: I.I Progression-free survival.



- OS

Figure 6. Forest plot of comparison: I EGFR MAb in *KRAS* exon 2 WT, outcome: I.2 Overall survival.



- Tumour response rate

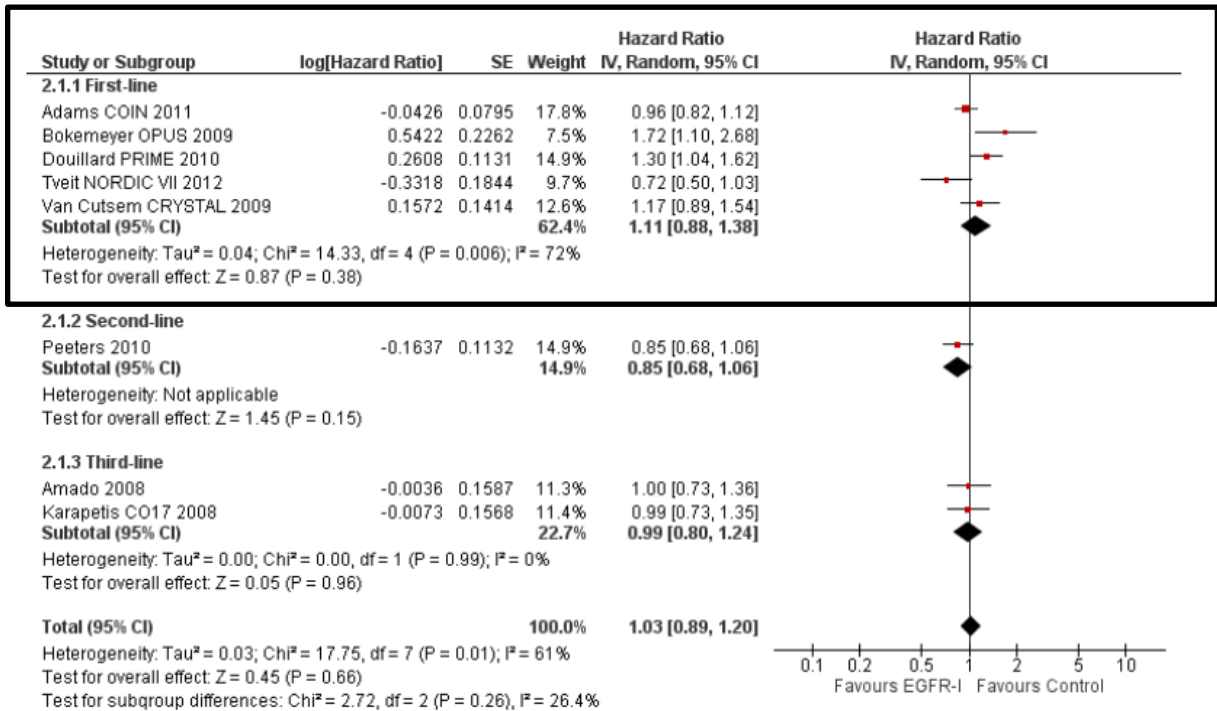
Pooled analysis of first-line trials (6 RCTs, 2447 participants) in *KRAS* exon 2 WT populations showed that adding EGFR Mab to first-line chemotherapy increased the rate of response by 12.0% from 575/1243 (46.3%) to 702/1204 (58.3%) (OR 1.73, 95% CI 1.33 to 2.25; P < 0.001;

Analysis 1.3.1). Moderate statistical heterogeneity was present ( $\text{Chi}^2 = 10.86$ ,  $\text{df} = 5$ ,  $P = 0.10$ ,  $I^2 = 54\%$ ), likely due to the pooling of trials using different chemotherapy backbones.

### EGFR MAb in KRAS exon 2 mutant participants

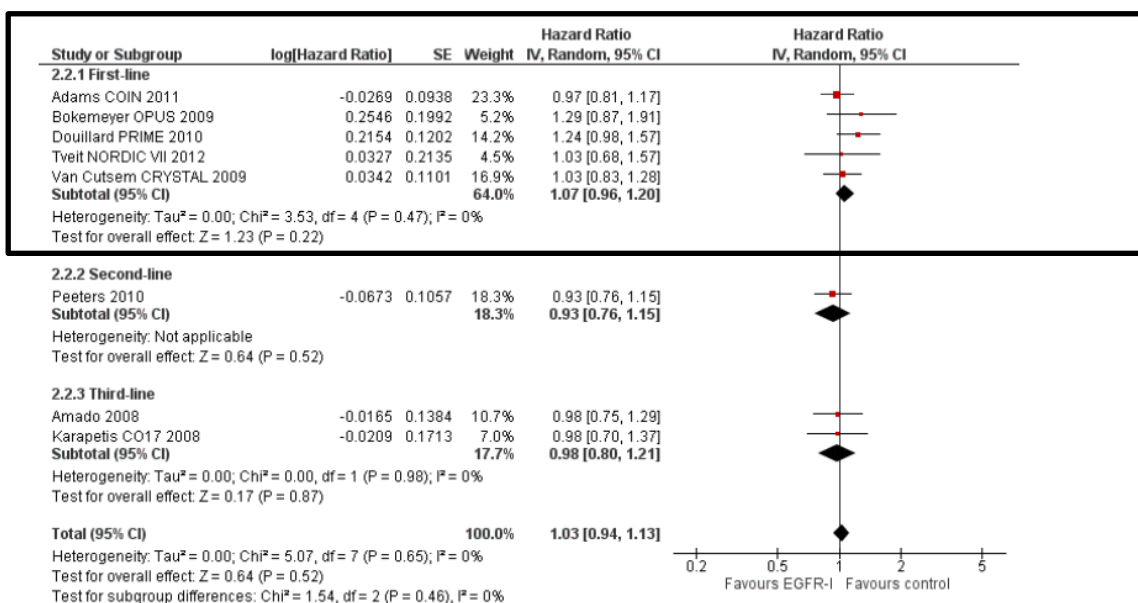
- PFS

**Figure 7. Forest plot of comparison: 2 EGFR MAb in KRAS exon 2 MT, outcome: 2.1 Progression-free survival.**



- OS

**Figure 8.**



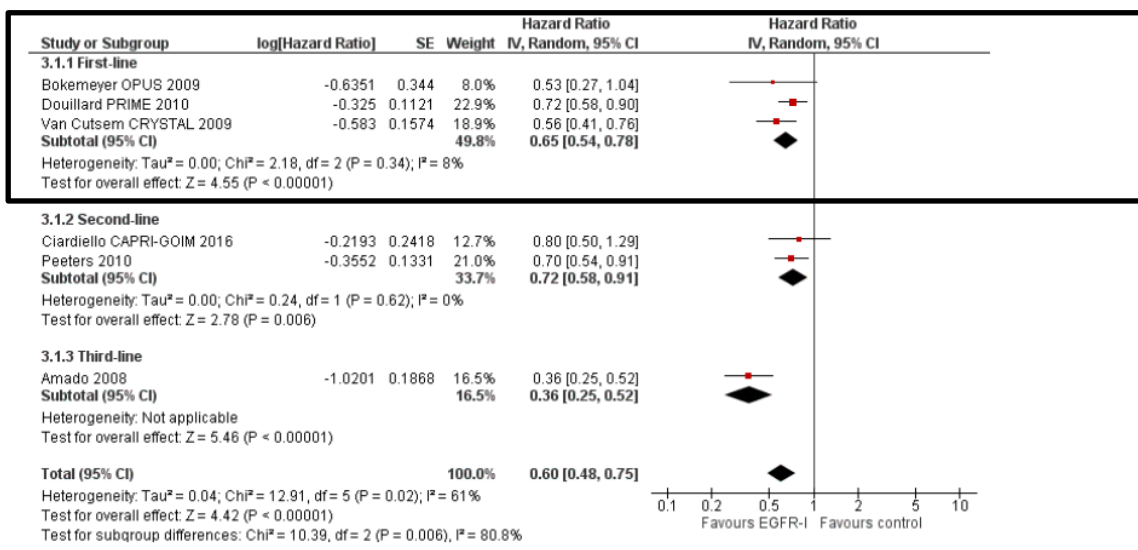
- **Tumor response rate**

Pooled analysis of first-line trials (4 RCTs, 1066 participants) also demonstrated no significant increase in odds of tumour response (OR 0.90, 95% CI 0.66 to 1.22;  $P = 0.51$ ; Analysis 2.3.1). No important heterogeneity was present ( $\text{Chi}^2 = 4.11$ ,  $\text{df} = 3$ ,  $P = 0.25$ ,  $I^2 = 27\%$ ).

### EGFR MAb in extended RAS WT participants

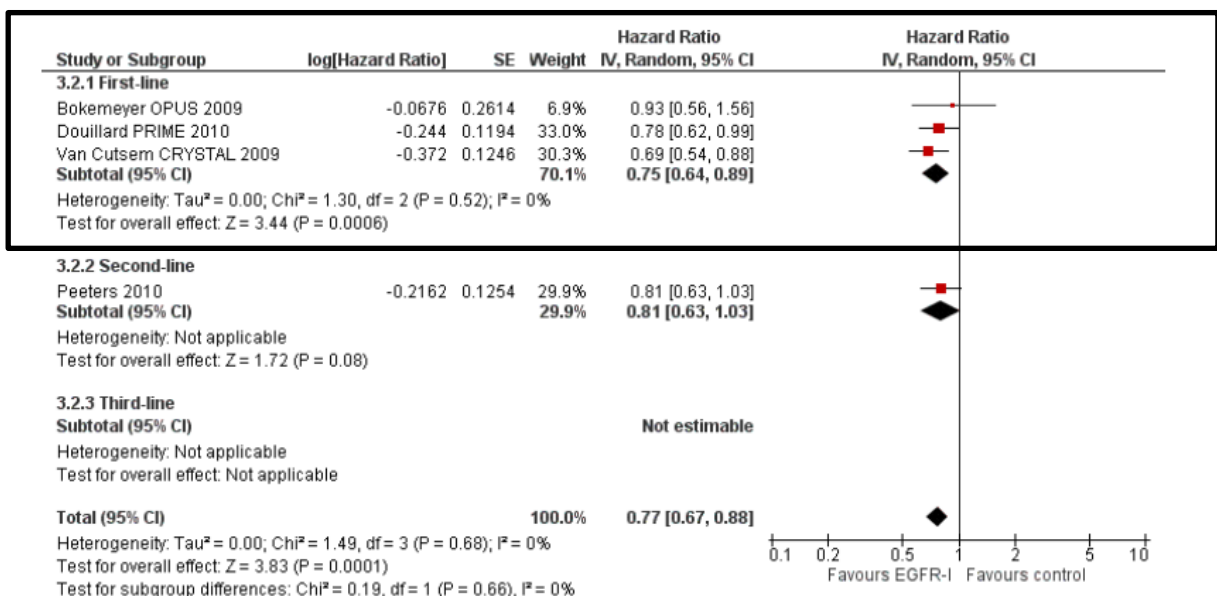
- **PFS**

**Figure 9. Forest plot of comparison: 3 EGFR MAb in extended RAS WT, outcome: 3.1 Progression-free survival.**



- **OS**

**Figure 10. Forest plot of comparison: 3 EGFR MAb in extended RAS WT, outcome: 3.2 Overall survival.**



### **EGFR MAb in extended RAS mutant participants**

- **PFS**
  - Pooled analysis of first-line trials (3 RCTs, 1175 participants) in extended RAS MT populations showed that adding EGFR MAb to first-line chemotherapy statistically increased the risk of progression by 27% (HR 1.27, 95% CI 1.08 to 1.48; P = 0.004; Analysis 4.1.1). No important heterogeneity was present (Chi2 = 2.24, df = 2, P = 0.33, I2 = 11%). This is an important finding because actual harm to participants was observed.
- **OS**
  - Pooled analysis of first-line trials (3 RCTs, 1175 participants) showed a statistically significant increase in risk of death (HR 1.16, 95% CI 1.02 to 1.33; P = 0.03). No important heterogeneity was present (Chi2 = 1.92, df = 2, P = 0.38, I2 = 0%). The one secondline study, Peeters 2010, (574 participants) reported no reduction in risk of death (HR 0.91, 95% CI 0.76 to 1.10; P = 0.34).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our main finding was that the addition of EGFR MAb drugs to standard treatment in people whose tumours were KRAS wild type reduces the risk of disease progression by 30%. The risk of death is reduced by 12% (i.e. patients live longer overall), and the chance of tumour shrinkage is increased from 31% to 46%. In people who are both KRAS and NRAS (extended RAS) wild type, the risk of disease progression is reduced by 40%; risk of death is reduced by 23%; and the rate of tumour shrinkage increases from 21% to 48%.

There was no evidence of any difference in outcome between the combination of EGFRMAb plus chemotherapy and the combination of bevacizumab (another targeted drug) plus chemotherapy.

There was no evidence that the use of EGFR TKI improved outcomes, although the number of studied participants (and trials) was too small for a formal analysis.

There was no evidence that adding EGFR MAb to both chemotherapy and bevacizumab improved outcomes, and in fact was found to increase toxicity.

The addition of EGFR MAb to standard therapy in KRAS exon 2 WT participants increased the likelihood of tumour response with an odds ratio of 2.41. Significant heterogeneity was again present, likely attributable to varying lines of therapy where different degrees of benefit were observed (OR 1.73 in first-line compared to OR 38.44 in third-line settings), which was probably due to the fact that placebo was used as the control arm in third-line trials, whereas combination chemotherapy was the control in first- and second-line trials. Significant heterogeneity again remained in the first-line subgroup of trials, which was likely due to the pooling of trials using different chemotherapy backbones. The benefits of EGFR-I in KRAS exon 2 WT populations come at the cost of increased toxicity (OR 2.45, 95% CI 2.07 to 2.89). Considering specific toxicities, the risks of diarrhoea and rash were increased but not the risk of neutropenia. For the above comparison, we considered the OS outcome to be at low risk of bias, PFS and response rate at unclear risk of bias, and the toxicity outcomes (not including neutropenia) as at high risk of bias with corresponding downgrading in GRADE, which was primarily due to the presence of significant measurement bias.

### *Kommentare zum Review*

- 6 Studien zur Erstlinie

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Li, R. et al., 2020 [10].**

Chemotherapeutic Effectiveness of Combining Cetuximab for Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A System Review and Meta-Analysis.

#### **Fragestellung**

to investigate the clinical effectiveness for combining cetuximab treatment with chemotherapy for treating metastatic colorectal cancer (mCRC).

#### **Methodik**

##### Population:

- mCRC patients

##### Intervention:

- cetuximab in combination with chemotherapy

##### Komparator:

- Siehe Ergebnisse

##### Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), disease control rate (DCR), overall response rate (ORR)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Medline, Cochrane Library, CNKI, ChineseCqvip and Wanfang Database, time range from January 2004 to July 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs involved 7,108 patients with mCRC
- The patients received chemotherapy with (3,521 cases) or without cetuximab (3,587 cases)

## Charakteristika der Population:

**TABLE 1** | Characteristics of the RCT studies included in our meta-analysis.

References	Sex (male/female)	Country	Treatments		Age (median, range)		A period of treatment(d)	Duration
			Control	Experiment	Control	Experiment		
Bokemeyer et al. (16)	181/156	Europe	FOLFOX	FOLFOX +cetuximab	60 (30-82)	62 (24-82)	14	Depending on disease progression and severity of adverse reactions
Huang et al. (28)	78/68	Europe	FOLFIRI	FOLFIRI +cetuximab	57 (25-82)	59 (30-82)	14	6 months
Dewdney et al. (29)	101/63	Multicenter	CAPOX	CAPOX +cetuximab	65 (28-79)	61 (28-79)	14	2 months
Van Cutsem et al. (27)	725/473	Europe	FOLFIRI	FOLFIRI +cetuximab	61 (19-84)	61 (22-82)	14	Depending on disease progression and severity of adverse reactions
Van Cutsem et al. (24)	725/473	Europe	FOLFIRI	FOLFIRI +cetuximab	61 (19-84)	61 (22-82)	14	Depending on the disease progression, the degree of adverse reactions or the informed consent was withdrawn
Tveit et al. (31)	220/159	Multicenter	FLOX	FLOX +cetuximab	61.2 (29.9-74.8)	60.8 (24.1-74.4)	14	Depending on disease progression and severity of adverse reactions
Ye et al. (26)	88/50	Europe or North America	FOLFOX or FOLFIRI	FOLFOX or FOLFIRI +cetuximab	59 (35-75)	57 (26-75)	14	Depending on the reaction after liver metastasis of cancer, disease progression or the degree of adverse reactions
Borner et al. (20)	44/30	Multicenter	CAPOX	CAPOX+cetuximab	63 (47-80)	60 (37-81)	21	4,5 months or disease progression
Maughan et al. (21)	1068/562	UK	CAPOX or FOLFOX	CAPOX or FOLFOX +cetuximab	63 (56-69)	63 (58-70)	14	Depending on disease progression
Ciardello et al. (23)	72/81	Chinese	FOLFOX	FOLFOX+cetuximab	49-59	49-59	14	Depending on the disease progression, the degree of adverse reactions or the informed consent was withdrawn
Qin et al. (22)	266/127	Multicenter	FOLFOX	FOLFOX +cetuximab	56 (21-78)	56 (21-83)	14	Depending on disease progression and severity of adverse reactions
Sobrero et al. (25)	816/482	Multicenter	Irinotecan	Irinotecan +cetuximab	62 (21-90)	61 (23-85)	21	Depending on disease progression and severity of adverse reactions



Qualität der Studien:

	Allocation concealment	Adequate sequence generation	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias
Alice D 2012	⊖	?	?	+	+	+
Bokemeyer C 2011	?	+	?	+	+	?
Borner M 2008	?	+	?	+	+	+
Ciardiello F 2016	⊖	?	?	+	+	+
Eric VC 2009	?	+	?	+	+	+
Eric VC 2011	?	+	?	+	+	+
Jocelin H 2014	?	+	?	+	+	+
Kjell MT 2012	⊖	+	?	+	+	?
Maughan TS 2011	⊖	+	?	+	+	+
Qin S 2018	?	+	?	+	+	+
Sobrero AF 2008	?	+	?	+	+	?
Ye LC 2013	?	+	?	+	+	+

**FIGURE 1** | Bias assessment of 12 RCTs included.

Studienergebnisse:

- Chemotherapy alone group has shorter OS, PFS, and ORR than the chemotherapy plus cetuximab group, with significant differences (PFS:HR = 0.77, 95% CI = 0.72–0.82, P <

0.00001; OS:HR = 0.88, 95% CI = 0.79–0.99, P = 0.03; ORR:OR = 1.79, 95% CI = 1.30–2.47; P = 0.0003).

- Results of subgroup analysis showed that cetuximab treatment prolonged PFS and OS in KRAS wild-type patients, with statistically significant differences (PFS:HR = 0.79, 95% CI = 0.65–0.95, P = 0.01; OS:HR = 0.85, 95% CI = 0.74–0.98, P = 0.02).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, compared with chemotherapy alone, combined with cetuximab can significantly prolong PFS and OS in mCRC patients. Limited by the quality and sample size of included studies, this conclusion needs to be verified by a larger sample of RCTs with strict design and long-term follow-up.

---

### **Baraniskin, A. et al., 2019 [2].**

Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to evaluate the additive effect of bevacizumab when combined with first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC).

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with mCRC

##### Intervention:

- Bevacizumab added to CT (in first-line)

##### Komparator:

- Siehe Ergebnisse

##### Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, MEDLINE, the Cochrane Library in April 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 randomised studies

### Charakteristika der Population:

Table 1  
Characteristics of randomised studies evaluating bevacizumab plus chemotherapy in patients with mCRC in first-line chemotherapy.

Publication	Cunningham <i>et al</i> 2013	Guan <i>et al</i> 2011	Hurwitz <i>et al</i> 2004	Kabbinavar <i>et al</i> 2005	Passardi <i>et al</i> 2015	Saltz <i>et al</i> 2008	Tebbutt <i>et al</i> 2010
Study type	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III
Number of patients	280	203	813	209	370	1400	313
Control	Cape	IFL	IFL	5-FU/LV	FOLFOX or FOLFIRI	XELOX or FOLFOX	Cape
Experimental	Cape/Bev	IFL/Bev	IFL/Bev	5-FU/LV/Bev	FOLFOX or FOLFIRI/Bev	XELOX or FOLFOX/Bev	Cape/Bev
Primary endpoint	PFS	PFS	OS	OS	PFS	PFS	PFS
PFS	5.1 vs. 9.1	4.2 vs. 8.3	6.2 vs. 10.6	5.5 vs. 9.2	8.4 vs 9.6	8 vs. 9.4	5.7 vs. 8.5
HR for PFS	0.53 (0.41–0.69)	0.44 (0.31–0.63)	0.54 (0.37–0.78)	0.50 (0.35–0.73)	0.86 (0.70–1.07)	0.83 (0.72–0.95)	0.63 (0.50–0.69)
OS	20.7 vs. 16.8	13.4 vs. 18.7	15.3 vs. 20.6	12.9 vs. 16.6	20.8 vs. 21.3	19.9 vs. 21.3	19.9 vs. 21.3
HR for OS	0.79 (0.57–1.09)	0.62 (0.41–0.95)	0.66 (0.52–0.85)	0.79 (0.56–1.10)	1.13 (0.89–1.43)	0.89 (0.76–1.03)	0.88 (0.68–1.13)

HR: hazard ratio; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; Bev: bevacizumab.

### Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cunningham <i>et al.</i> 2013	?	+	-	+	+	+	-
Guan <i>et al.</i> 2011	?	+	-	+	-	+	-
Hurwitz <i>et al.</i> 2004	+	?	?	+	+	+	-
Kabbinavar <i>et al.</i> 2005	+	+	?	+	-	+	-
Passardi <i>et al.</i> 2015	+	?	-	+	+	+	-
Saltz <i>et al.</i> 2008	?	+	?	+	+	+	-
Tebbutt <i>et al.</i> 2010	?	?	-	+	-	+	-

### Studienergebnisse:

- The overall effect, PFS (hazard ratio [HR] 0.71,  $p < 0.00001$ ) and OS (HR 0.85,  $p = 0.0008$ ) clearly favoured bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone.

- When the analysis was focused on currently used chemotherapy excluding 5-FU bolus regimens and including only infusional 5-FU plus irinotecan or oxaliplatin, the addition of bevacizumab prolonged PFS (HR 0.79,  $p < 0.0001$ ) but not OS (HR 0.92,  $p = 0.18$ ).
- However, addition of bevacizumab to fluoropyrimidine monotherapy lead to a significant prolongation of PFS (HR 0.57,  $p < 0.00001$ ) and OS (HR 0.83,  $p = 0.03$ ).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, the present meta-analysis of seven randomised clinical studies showed that the addition of bevacizumab induced a consistent prolongation of PFS in all studies. However, prolongation of OS was achieved only in combination with fluoropyrimidine monotherapy, whereas this was not the case when bevacizumab was added to infusional combination therapy regimens. Prospective examination of survival benefit from the addition of bevacizumab to standard chemotherapy in the first-line setting is clearly needed, not only with regard to the optimal sequence of targeted therapy but also with regard to the molecularly defined subgroups of mCRC where treatment is applied.

---

### **Marques, R. P. et al., 2017 [11].**

Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to compare the efficacy, safety and tolerability profiles of triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) versus doublet chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) as first-line therapy for unresectable mCRC.

#### **Methodik**

##### Population:

- people of any age with unresectable mCRC

##### Intervention/Komparator:

- comparing first-line FOLFOXIRI with FOLFOX/FOLFIRI

##### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, CR, PR, HRQoL, AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS and clinical trial registries (International Clinical Trials Registry Platform of WHO and Clinicaltrials.gov). The last electronic search was in January 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies comprising 1732 patients

### Charakteristika der Population:

**Table 1**  
Selected characteristics of included studies.

Author (Study Name)	Year of Publication	Trial phase	Treatment arms		No. of Patients		Study Population	Primary Endpoint(s)	Median follow-up time (months)	KRAS <sup>a</sup> mutation (%)		BRAF mutation (%)	
			Experimental (triplet)	Control (doublet)	Experimental (triplet)	Control (doublet)				Experimental (triplet)	Control (doublet)	Experimental (triplet)	Control (doublet)
Souglakos et al. (HORG)	2006	III	FOLFOXIRI <sup>b</sup>	FOLFIRI	138	147	mCRC with liver (71%), lung (31%) and other location (43%) metastases	OS	26	NR	NR	NR	NR
Falcone et al (GONO)	2007	III	FOLFOXIRI	FOLFIRI	122	122	mCRC with liver only (33%), other location only (21%) and multiple (46%) metastases	ORR	60.6	NR	NR	NR	NR
Ychou et al. (METHEP) <sup>c</sup>	2013	II	FOLFOXIRI	FOLFIRI/ FOLFOX <sup>d</sup>	30	30 <sup>e</sup> (15 + 15)	mCRC	ORR after 4 cycles	50.4	NR	NR	NR	NR
Gruenberger et al (OLIVIA)	2014	II	FOLFOXIRI + bev	FOLFOX + bev	41	39	mCRC with liver only metastases	Overall resection rate (R0/R1/R2)	NR (> 24 and < 60)	NR	NR	NR	NR
Loupakis et al (TRIBE)	2014	III	FOLFOXIRI + bev	FOLFIRI + bev	252	256	mCRC with liver only (21%) and multiple (79%) metastases	PFS	48.1	52.0	49.2	8.2	6.2
Maughan et al (MRC FOCUS3) <sup>f</sup>	2014	II	FOLFOXIRI <sup>g</sup>	FOLFIRI	64	63	mCRC with liver only (19%), other location only (6%) and multiple (73%) metastases	Feasibility study (NR)	15.2	31.3	34.1	9.4	9.8
Bendell et al. (STEAM) <sup>h</sup>	2016	II	FOLFOXIRI + bev	FOLFOX + bev	93	95	mCRC with liver only (29%) and multiple (71%) metastases	ORR, PFS	> 12.4 and < 13.7	47.9	44.4	NR	NR
Schmoll et al. (CHARTA)	2017	II	FOLFOXIRI + bev	FOLFOX + bev	121	121	mCRC with liver or lung only (29%) and multiple (71%) metastases	PFS rate after 9 months	31.4	42 <sup>i</sup>	43 <sup>i</sup>	7	5

FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; bev: bevacizumab; mCRC: Metastatic Colorectal Cancer, considered non-resectable; NR: Not Reported; PFS: Progression Free Survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.

<sup>a</sup> Total RAS was not available for most of the studies.

<sup>b</sup> Reduced intensity FOLFOXIRI.

<sup>c</sup> Treatment arms with substantially different chemotherapy dosing and schedules than the regimens FOLFOXIRI, FOLFIRI, and FOLFOX were excluded from the analysis and are absent from this table.

<sup>d</sup> Both FOLFIRI and FOLFOX were analyzed together for efficacy and safety, as "control arm".

<sup>e</sup> Reduced intensity FOLFOXIRI in older and PS = 2 patients.

<sup>f</sup> RAS mutations (KRAS was not reported separately).

### Qualität der Studien:

- RoB: The overall risk of bias was moderate-to-high across studies. We considered that two trials, GONO (Falcone et al., 2007) and HORG (Souglakos et al., 2006) (25%) had a low overall risk of bias, while six trials (75%) had a high overall risk of bias.
- GRADE: the overall quality of the evidence using the GRADE approach. We consider that the quality of evidence is moderate for all outcomes with the exception of the risk of grade  $\geq 3$  AE, which we consider of very low quality.

### Studienergebnisse:

- FOLFOXIRI was associated with improvements in efficacy outcomes, notably with a 25% survival increase (95%CI: 10–37%).
- FOLFOXIRI was also associated with increased toxicity, with a non-significant 25% increase in the risk of patients experiencing grade  $\geq 3$  adverse events (95% CI: -3 to 61%) and with a 1.83 (95% CI: 1.62–2.07) increase in the rate ratio of grade  $\geq 3$  adverse events.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Moderate quality evidence suggests that first-line FOLFOXIRI provides clinically meaningful efficacy benefits in this setting, at the expense of increased toxicity. Further research is warranted to better characterize safety and to evaluate the most beneficial combination with targeted agents.

## Sun H et al., 2019 [16].

Efficacy and safety of anti-EGFR monoclonal antibodies combined with different chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A meta-analysis.

### Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of adding anti-epidermal growth factor receptor [EGFR] MoAbs to various chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastasized colorectal cancer (RAS WT metastatic colorectal cancer [mCRC]) and to identify the optimal combination regimens.

### Methodik

#### Population:

- patients with KRAS, NRAS, or HRAS WT mCRC

#### Intervention/Komparator:

- intervention included multiple chemotherapy regimens, with or without anti-EGFR MoAbs, anti-EGFR MoAbs monotherapy versus best supportive care (BSC), and cetuximab

#### Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), overall response rate (ORR), and grade 3 or higher adverse events (AEs)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL from the inception date to 20th May 2019

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs (First-line: n=9)

#### Charakteristika der Population:

**TABLE 1** Characteristics of the included studies and patients

Included study	Line of treatment	Genotype	Treatment	Number of patients N (M/F)	Age (years), Median (range)	ECOG or WHO PS (0, 1, ≥2), %	Median follow-up (range)	Outcome			
								ORR	PFS	OS	AE
<b>A. Oxaliplatin-based chemotherapy</b>											
Bokemeyer et al <sup>21</sup>	First line	KRAS WT <sup>5</sup>	Cet + FOLFOX	82 (42/40)	62 (24–75)	32, 44, 6 <sup>a</sup>	NA	✓	✓	✓	✓
			FOLFOX	97 (55/42)	59 (36–82)	38, 49, 10 <sup>a</sup>					
Tveit et al <sup>30</sup>	First line	KRAS WT <sup>5</sup>	Cet + Nordic FLOX	97 (49/48)	60 (24.1–74.4)	68, 28, 4 <sup>b</sup>	NA		✓	✓	✓
			Nordic FLOX	97 (64/33)	60 (35.2–74.6)	73, 22, 5 <sup>b</sup>					
Maughan et al <sup>27</sup>	First line	KRAS WT <sup>5</sup>	Cet + CapeOX	362 (253/109)	64 (59–70)	47, 47, 6 <sup>b</sup>	21 m (18–29)	✓	✓	✓	✓
			CapeOX	367 (245/122)	63 (56–69)	48, 45, 7 <sup>b</sup>					
Douillard et al <sup>33</sup>	First line	KRAS WT <sup>5</sup>	Pani + FOLFOX	325 (217/108)	62 (27–85)	94, 5 <sup>a</sup>	89 w (0–199)	✓	✓	✓	✓
			FOLFOX	331 (204/127)	61 (24–82)	96, 4 <sup>a</sup>					
Qin et al <sup>40</sup>	First line	KRAS/ NRAS WT <sup>6</sup>	Cet + FOLFOX	193 (127/66)	56 (21–83)	32.6, 67.4 <sup>a</sup>	44.4 m	✓	✓	✓	✓
			FOLFOX	200 (139/61)	56 (21–78)	33.0, 67.0 <sup>a</sup>					
Van Cutsem et al <sup>22</sup>	First line	KRAS WT <sup>5</sup>	Cet + FOLFIRI	316 (196/120)	61 (24–79)	57.9, 38.0, 4.1 <sup>b</sup>	46.8 m	✓	✓	✓	✓
			FOLFIRI	350 (211/139)	59 (19–84)	57.1, 38.9, 4.0 <sup>b</sup>					

Seymour et al <sup>32</sup>	First line	KRAS WT <sup>5</sup>	Pani + Iri Iri	230 (160/70) 230 (158/72)	64 (57-70) 63 (56-69)	94, 6 <sup>b</sup> 94, 6 <sup>b</sup>	25.4 m (22.5-30.8)	✓	✓	✓	✓
<b>D. Cet q1w + FOLFOX4 vs Cet q2w + FOLFOX4</b>											
Brodowicz et al <sup>31</sup>	First line	KRAS WT <sup>4</sup>	Cetq1w + FOL- FOX4	75 (45/30)	56.0 (30-80)	40, 45, 15 <sup>c</sup>	NA	✓	✓	✓	✓
			Cetq2w + FOL- FOX4	77 (42/35)	62.0 (30-75)	42, 40, 18 <sup>c</sup>	34.2 m				
Wasan et al <sup>37</sup>	First line	KRAS WT <sup>4</sup>	Cet q1w + FOLFOX	91 (55/36)	64 (54-71)	44, 46, 10 <sup>b</sup>	32.8 m	✓	✓	✓	✓
			Cet q2w + FOLFOX	78 (48/30)	63 (56-70)	49, 45, 6 <sup>b</sup>					

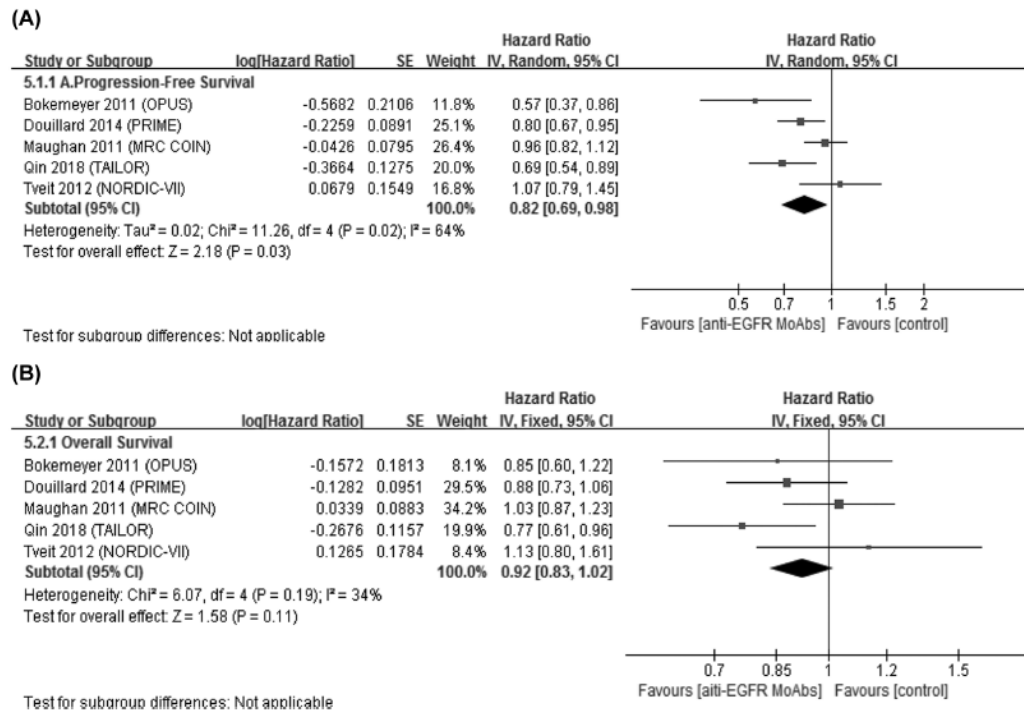
Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alberts 2012	+	?	+	+	+	+	+
Amado 2008	?	?	+	+	+	+	+
Bokemeyer 2011 (OPUS)	+	?	+	+	+	+	+
Brodowicz 2013 (CECOG)	+	?	+	+	+	+	+
Ciardello 2016 (CAPRI COIM)	+	+	+	+	+	+	+
Dewdney 2012 (EXPERT-C)	?	?	+	+	+	+	?
Douillard 2014 (PRIME)	+	?	+	+	+	+	+
Huang 2014 (NCCTG N0147)	+	?	+	+	+	+	+
Karapatis 2008 (CO-17)	+	+	+	+	+	+	+
Kim 2016	?	+	+	+	+	+	+
Maughan 2011 (MRC COIN)	+	+	+	+	+	+	+
Peeters 2014 (20050101)	+	?	+	+	+	+	+
Qin 2018 (TAILOR)	+	?	+	+	+	+	+
Seymour 2013 (PICCOLO)	+	+	+	+	+	+	+
Taleb 2014 (PETACC-8)	+	+	+	+	+	+	+
Tveit 2012 (NORDIC-VII)	?	?	+	+	+	+	+
Van Cutsem 2011 (CRYSTAL)	+	?	+	+	+	+	+
Wasan 2014 (COIN-B)	+	+	+	+	+	+	+

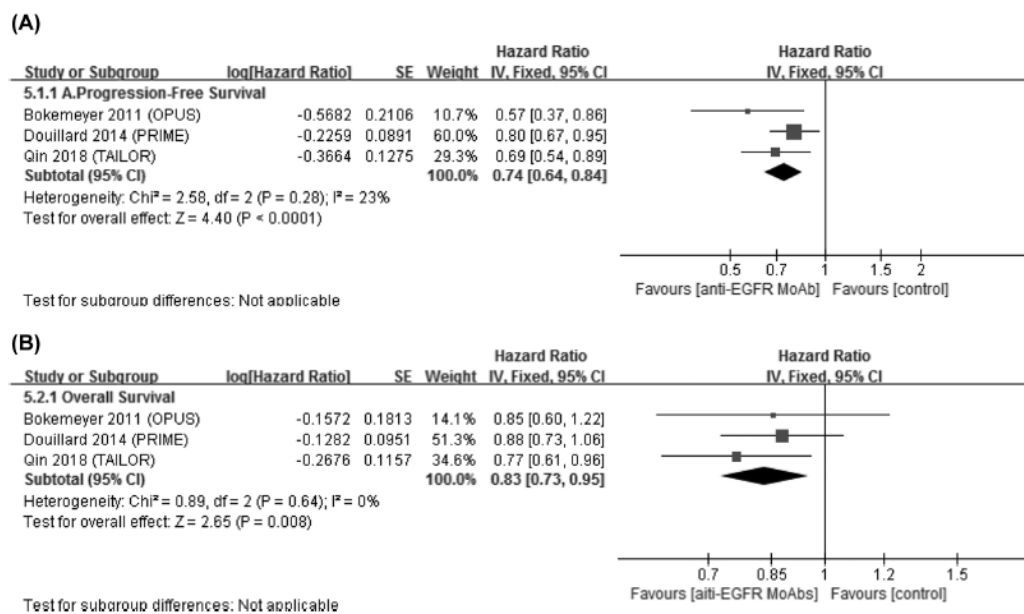
- Although all studies were open label, the risk of bias was low using OS or PFS as the primary endpoint and was not influenced by no blinding. All studies reported loss of follow-up or had complete outcome data and were free of other sources of bias [...].

**Studienergebnisse:**

- For the first-line treatment, the chemotherapeutic regimen was FOLFOX in three studies, CapeOX in two studies, and Nordic FLOX in one study. Sensitivity analysis based on adding anti-EGFR MoAbs to FOLFOX as first-line treatment indicated a PFS and OS benefits (PFS HR = 0.74, 95% CI: 0.64 to 0.84, P < .0001; OS HR = 0.83, 95% CI: 0.73 to 0.95, P = .008, respectively), without significant heterogeneity (PFS P = .28, I<sup>2</sup> = 23%; OS P = .64, I<sup>2</sup> = 0%, respectively).



**FIGURE 3** Sensitivity analysis for anti-EGFR MoAbs plus oxaliplatin-based chemotherapy as first-line on PFS(A) and OS (B)



**FIGURE 4** Sensitivity analysis for anti-EGFR MoAbs plus FOLFOX regimens as first-line on PFS(A) and OS (B)



- Adverse events:

[Methodikernanmerkung: Dieser Endpunkt wird nicht dargestellt, da hier nicht zwischen Therapielinien differenziert wurde.]

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, [...] there is no clear benefit in oxaliplatin-based chemotherapy, except for the combination of anti-EGFR MoAbs with FOLFOX as first-line treatment. [...] For the weekly and biweekly regimens for cetuximab, efficacy and safety of both arms were comparable. Due to the limited number of studies and RAS WT data derived from subgroup analysis, higher-quality RCTs for RAS WT are needed to evaluate the optimal combination of anti-EGFR MoAbs and different chemotherapy regimens.

Another meta-analysis showed that ORR, PFS, and OS benefits were only obtained in adding anti-EGFR MoAbs to irinotecan-based, but not with oxaliplatin-based chemotherapy. This result is consistent with our review. However, further analysis revealed the benefits of combined anti-EGFR MoAbs with FOLFOX as the first-line treatment of mCRC.

### *Kommentare zum Review*

- Vorliegend wurden nur die Ergebnisse der Metaanalyse zu Studien mit ausschließlicher Erstlinientherapie dargestellt.

---

### **Jiang W et al., 2018 [8].**

Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type *RAS* metastatic colorectal cancer: a meta-analysis.

### **Fragestellung**

Here, we performed this meta-analysis to review available clinical trial data to evaluate the efficacy of chemotherapy in combination with a VEGF inhibitor versus EGFR inhibitors in patients with wild-type *RAS* mCRC, including wild-type *KRAS* mCRC.

### **Methodik**

#### Population:

- mCRC patients regardless of the study regimen and number of previous treatments  
[Methodikernanmerkung: Subgruppenanalyse zur Erstlinie]

#### Intervention/ Komperator:

- VEGF inhibitor (bevacizumab) and EGFR inhibitors (cetuximab or panitumumab)

#### Endpunkte:

ORR, PFS und OS [Methodikernanmerkung: Der Endpunkt ORR wird hier nicht dargestellt, da sich die diesbezüglichen Ergebnisse der Referenz Jiang W et al., 2018 und Zhou M et al., 2016 zu widersprechen scheinen. Auf Grund methodischer Mängel aller hier aufgeführten SRs, lässt sich diese Diskrepanz nicht zweifelsfrei erklären.]

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane databases) from inception until January 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad quality score

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (3 Studien relevant, da First-Line)

Charakteristika der Population:

Study	Phase	Treatment line	Year of study	Treatment regimen	Response assessment	Quality scores	References
CALGB/SWOG 80405	III	First line	2017	CT (either mFOLFOX6 or FOLFIRI) + Cet vs CT + Bev	RECIST 1.0	3	11
FIRE-3	III	First line	2014	FOLFIRI + Cet vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.0	3	12, 13
PEAK	II	First line	2014	mFOLFOX + Pan vs mFOLFOX + Bev	RECIST 1.0	3	14, 15
SPIRITT	II	Second line	2014	FOLFIRI + Pan vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.0	3	16
WJOG 6210G	II	Second line	2016	FOLFIRI + Pan vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.1	3	17

**Abbreviations:** VEGF, vascular endothelial growth factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; CT, chemotherapy; FOLFIRI, folinate, fluorouracil, and irinotecan; Cet, cetuximab; Bev, bevacizumab; RECIST, The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; mFOLFOX, modified folinic acid-fluorouracil-oxaliplatin; Pan, panitumumab.

[Methodikernmerkung: Angaben zu relevanten Patientencharakteristika (e. g. Alter, ECOG-Status) sind nicht berücksichtigt und dargestellt worden. Dieses stellt eine methodische Einschränkung dar, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.]

Qualität der Studien:

- Die Qualität der Studien ist moderat. Zwei relevante Studien (jeweils Quality Score von 3).

Studienergebnisse: [Es werden nur die Subgruppenergebnisse für die 3 relevanten Studien (Erstlinientherapie) berichtet:]

**Table 2** Efficacy outcomes from included studies for patients with wild-type KRAS and wild-type RAS metastatic colorectal cancer

Study	Study arms	Wild-type KRAS				Wild-type RAS			
		N	ORR (%)	Median PFS, months	Median OS, months	N	ORR (%)	Median PFS, months	Median OS, months
CALGB/SWOG 80405 <sup>11</sup>	CT + Cet	578	59.6	10.5	30.0	270	68.6	11.2	32.0
	CT + Bev	559	55.2	10.6	29.0	256	53.6	11.0	31.2
			$p > 0.05$	HR: 0.95 (0.84–1.08)	HR: 0.88 (0.77–1.01)		$p < 0.01$	HR: 1.03 (0.86–1.24)	HR: 0.88 (0.72–1.08)
FIRE-3 <sup>12,13</sup>	FOLFIRI + Cet	297	62	10.0	28.7	199	65.3	10.3	33.1
	FOLFIRI + Bev	295	58	10.3	25	201	58.7	10.2	25
			$p = 0.18$	HR: 1.06 (0.88–1.26)	HR: 0.77 (0.62–0.96)		$p = 0.18$	HR: 0.97 (0.78–1.20)	HR: 0.70 (0.54–0.90)
PEAK <sup>14,15</sup>	mFOLFOX + Pan	142	57.8	10.9	34.2	88	65	12.8	36.9
	mFOLFOX + Bev	143	53.5	10.1	24.3	82	60	10.1	28.9
			NR	HR: 0.87 (0.65–1.17)	HR: 0.62 (0.44–0.89)		$p = 0.86$	HR: 0.68 (0.48–0.96)	HR: 0.76 (0.53–1.11)
SPIRITT <sup>16</sup>	FOLFIRI + Pan	87	32	7.7	18.0				
	FOLFIRI + Bev	83	19	9.2	21.4				
				HR: 1.01	HR: 1.06				

**Abbreviations:** ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; CT, chemotherapy; Cet, cetuximab; Bev, bevacizumab; HR, hazard ratio; FOLFIRI, folinate, fluorouracil, and irinotecan; Pan, panitumumab; mFOLFOX, modified folinic acid-fluorouracil-oxaliplatin; NR, not recorded.

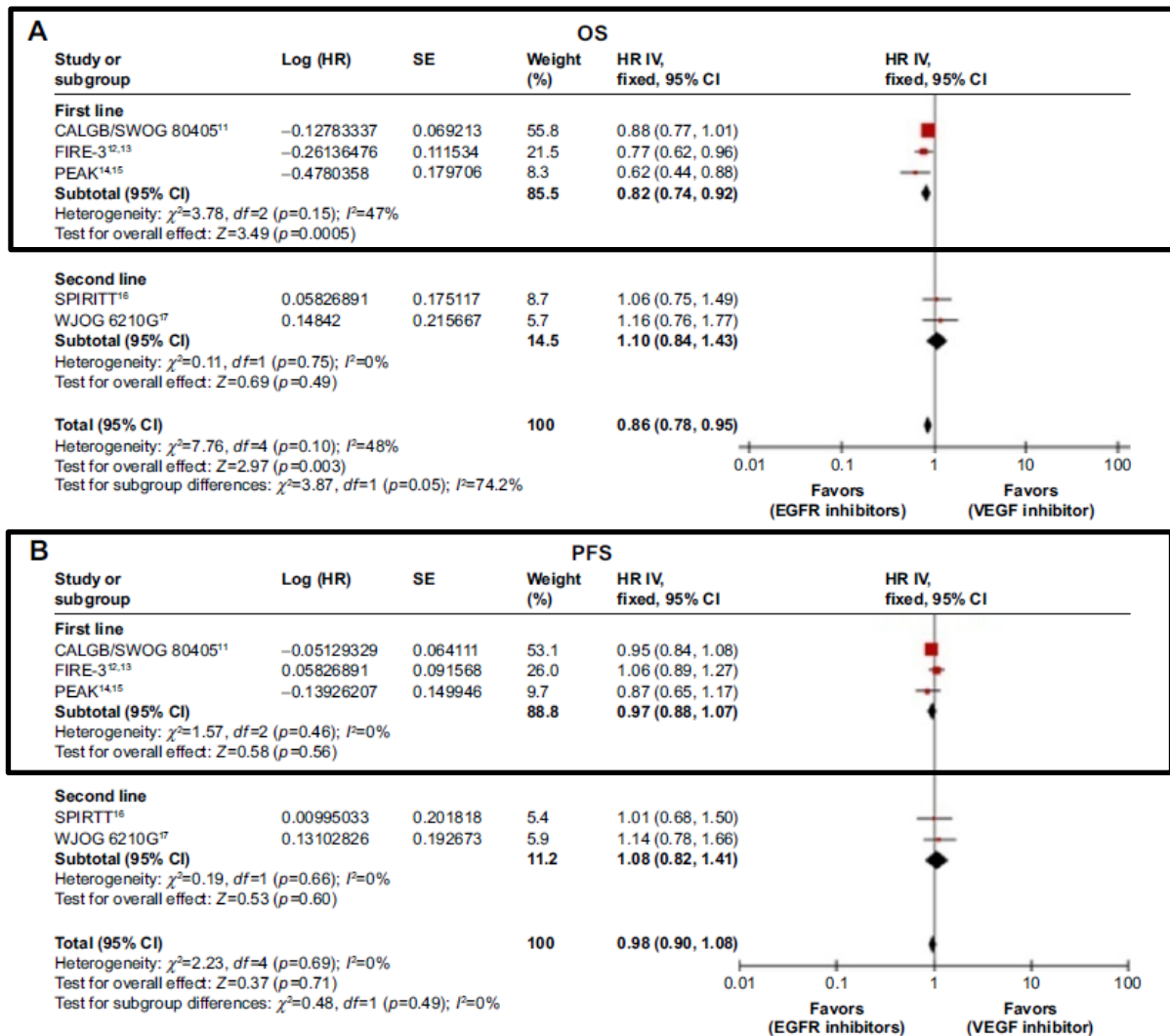


Figure 2 Forest plots of the efficacy of anti-EGFR therapy versus anti-VEGF therapy in wild-type *KRAS* mCRC patients.

Note: (A) HR of OS, (B) HR of PFS, and (C) OR of ORR.

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor; mCRC, metastatic colorectal cancer; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; OR, odds ratio; ORR, objective response rate.

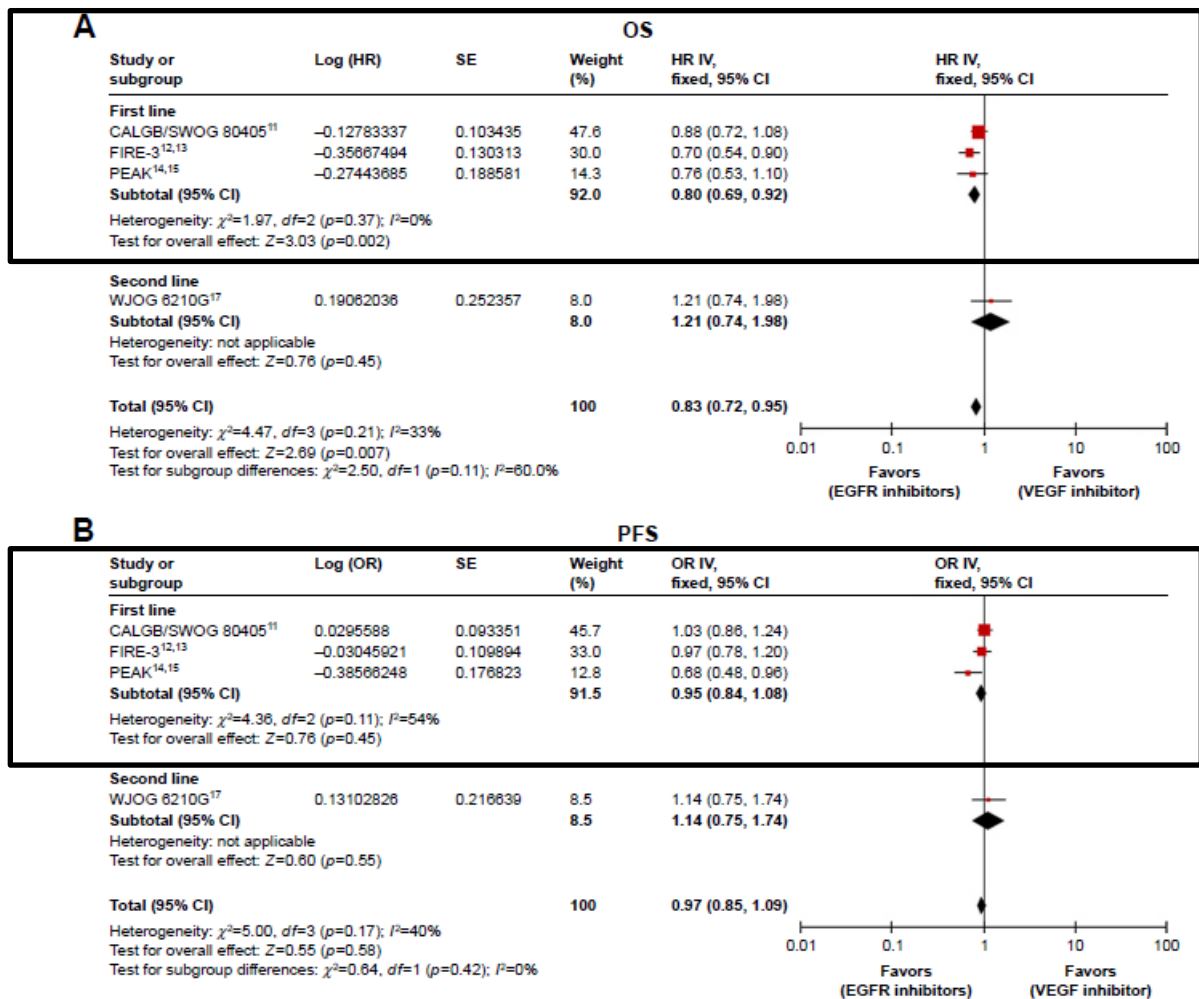


Figure 4 Forest plots of the efficacy of anti-EGFR therapy versus anti-VEGF therapy in wild-type RAS mCRC subpopulation: (A) HR of OS, (B) HR of PFS, and (C) OR of ORR.

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor; mCRC, metastatic colorectal cancer; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; OR, odds ratio; ORR, objective response rate.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis suggests the superiority of anti-EGFR therapy [cetuximab or panitumumab] compared with anti-VEGF therapy [bevacizumab] for mCRC with wild-type RAS. Primary tumor location should be taken into account in target drug selection. Further research is still needed to confirm which inhibitor may be a better choice when combined with different chemotherapy regimens.

### Kommentare zum Review

- Siehe auch: Zheng, B. et al., 2019 [18].
- Angaben zu relevanten Patientencharakteristika (e.g. Alter, ECOG-Status) sind nicht berücksichtigt und dargestellt worden. Dieses stellt eine methodische Einschränkung dar, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.

- Es werden in den relevanten Studien jeweils unterschiedliche Medikationen verwendet. Zudem werden die anti-EGFR Therapien, cetuximab und panitumumab, zusammengefasst.
- Lediglich die Subgruppenanalyse von 3 Studien zur Erstlinientherapie scheint im vorliegenden AWG relevant.

---

**Ottaiano A et al., 2018 [13].**

First Biologic Drug in the Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Anti-EGFR or Bevacizumab? Results From a Meta-Analysis

**Fragestellung**

We performed a meta-analysis in order to analyze and quantify the effect on survival of starting therapy in RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with anti-EGFR agents or bevacizumab.

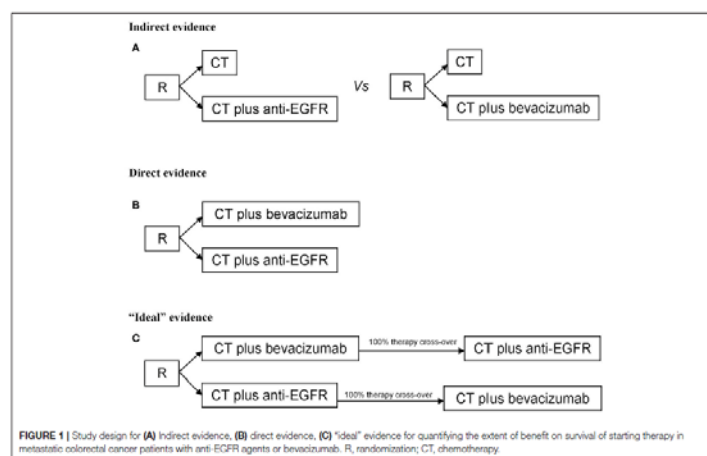
**Methodik**

Population:

- patients with RAS wt or K-RAS

Intervention/Komparator:

- anti-EGFR agents or bevacizumab in combination with CT



Endpunkt:

- OS

Recherche/Suchzeitraum:

- July 2017 through Medline (PubMed: [www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) PubMed) and the registry of the US National Institutes of Health [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Method for Evaluating Research and Guideline Evidence (MERGE) criteria Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies met the criteria for meta-analysis (CT vs. CT plus biologic therapy or direct comparison between CT plus anti-EGFR vs. CT plus bevacizumab) (Maughan et al., 2011;

Bokemeyer et al., 2012; Douillard et al., 2013; Schwartzberg et al., 2014; Passardi et al., 2015; Stintzing et al., 2016; Venook et al., 2017) including 3,805 patients KRAS or "RAS extended" wt. However, only one study comparing CT vs. CT plus bevacizumab was selected (Passardi et al., 2015), thus this study was not included in a meta-analysis model; HR and CI are shown in the Forest Plot to allow a descriptive comparison.

### Charakteristika der Population:

**TABLE 1** | Characteristics of randomized trials included in the meta-analysis.

Author and trial	Year	Arms	Phase	Randomization according to RAS wild-type	Information on subsequent lines of therapy: bevacizumab (B) or anti-EGFR-based (E)	Start accrual-End accrual	Median survival (months)	No. of events	CI	Hazard ratio	CI	P
<b>CT vs. CT PLUS ANTI-EGFR</b>												
Maughan TS	2011	CT	III	269	E: 16; B: NR	March 2005–	20.1	156	11.5–31.7	1.02	0.83–1.24	0.86
MRC COIN		CT/Cet		292	E: 21; B: NR	May 2008	19.9	156	For all pts RAS wt			
Bokemeyer C	2012	CT	III	381	NR	July 2004–	21.1	295	19.5–23.6			
CRYSTAL and OPUS		CT/Cet		349	NR	March 2006	24.8	255	22.1–27.0	0.84	0.71–1.00	0.048
Douillard JY	2013	CT	III	253	E: 25.4% B:NR	Not reported	20.2	218	17.6–23.6			
PRIME		CT/Pan		259	E: 12.9% B: NR	Not reported	25.8	204	21.7–29.7	0.77	0.64–0.94	0.009
<b>CT vs. CT PLUS BEVACIZUMAB</b>												
Passardi A	2015	CT	III	98 <sup>A</sup>	NR	November 2007–	21.3	89	19.9–24.1			
ITACa		CT/Beva		91 <sup>A</sup>	NR	March 2012	20.8	85	15.9–23.2	1.13	0.89–1.43	0.317
<b>CT PLUS ANTI-EGFR vs. CT PLUS BEVACIZUMAB</b>												
Schwartzberg LS	2014	CT/Pan	II	88	B: 35	Apr 2009–	41.3	50	28.8–41.3			
PEAK		CT/Beva		82	E: 30	Dec 2011	28.9	60	23.9–31.3	0.63	0.39–1.02	0.058
Stintzing S	2016	CT/Cet	III	199	B: 60	Jan 2007–	33.1	107	24.5–39.4			
FIRE-3		CT/Beva		201	E: 54	Sept 2012	25.0	133	23.0–28.1	0.70	0.54–0.90	0.0059
Venook AP	2017	CT/Beva	III	559 <sup>A</sup>	NR	Sept 2005–	30.0	242	NR			
CALGB/SWOG 80405		CT/Cet		578 <sup>A</sup>	NR	March 2012	29.0	240	NR	0.88	0.77–1.01	0.08

<sup>A</sup>Information is available only for KRAS. CT, chemotherapy; Cet, Cetuximab; WT, wild-type; Pan, Panitumumab; Beva, Bevacizumab; CI, confidence interval; NR, Not reported. Data are reported only in KRAS (KRAS wt) or in "RAS extended" wild-type population (KRAS and NRAS wt).

**TABLE 2** | Characteristics of patients included in the meta-analysis.

Trial	Arms	Age median (range)	Gender		PS ECOG			
			Male	Female	0	1	2	3
MRC COIN	CT	63 (56–69)	245	122	177	166	24	0
	CT/Cet	64 (59–70)	253	109	171	171	20	0
					<b>0/1</b>			
CRYSTAL and OPUS	CT	59 (19–84)	228	153	363		18	0
	CT/Cet	61 (24–79)	214	135	332		17	0
					<b>0/1</b>		<b>2/3</b>	
PRIME	CT	61 (24–82)	204	126	312		18	
	CT/Pan	62 (27–85)	217	108	305		20	
					<b>1/2</b>			
ITACa <sup>A</sup>	CT	66 (32–82)	115	79	154	40	0	0
	CT/Beva	66 (34–83)	108	68	144	32	0	0
FIRE-3	CT/Cet	64 (41–76)	145	60	98	102	5	0
	CT/Beva	65 (33–76)	133	69	105	94	3	0
PEAK	CT/Pan	62 (23–82)	58	30	53	35	0	0
	CT/Beva	60 (39–82)	56	26	52	29	0	0
CALGB/SWOG 80405 <sup>A</sup>	CT/Beva	59.0 (21.8–85.0)	348	211	324	233	2	0
	CT/Cet	59.2 (20.8–89.5)	349	229	333	245	0	0

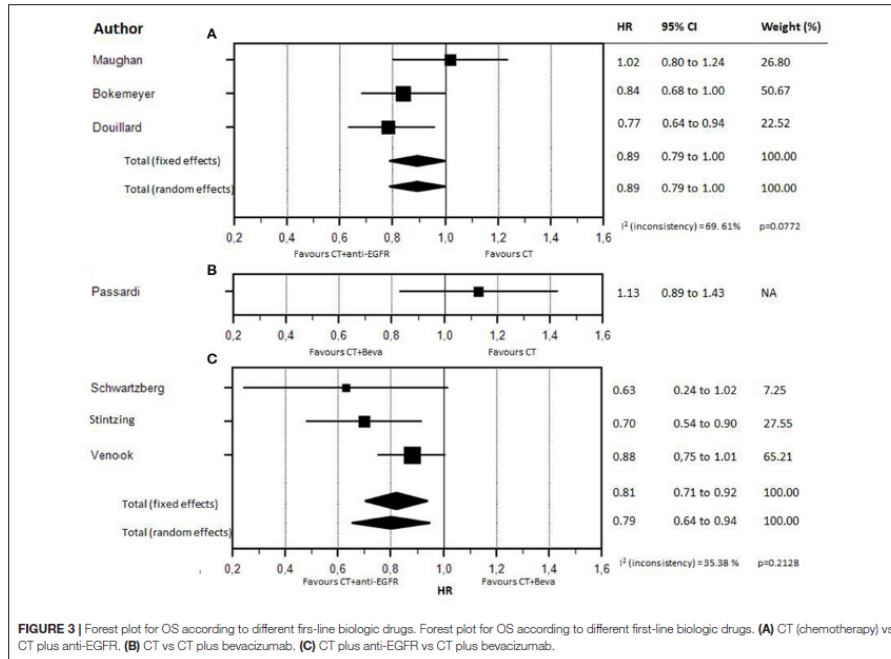
<sup>A</sup>Information is not available in RAS selected but in all patients. PS, Performance Status; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CT, chemotherapy; Cet, Cetuximab; Pan, Panitumumab; Beva, Bevacizumab. In some cases the sum does not correspond to the enrolled patients because of differences between "RAS assessable" and RAS evaluated patients.

### Qualität der Studien:

- All studies had an overall quality score of A (low risk of bias) or B1 (low to moderate risk of bias) (data not shown).

[Methodikernmerkung: Auf Grund fehlender Berichterstattung ist die Überprüfung dieser Information nicht bewertbar. Dieses sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.]

### Studienergebnisse:

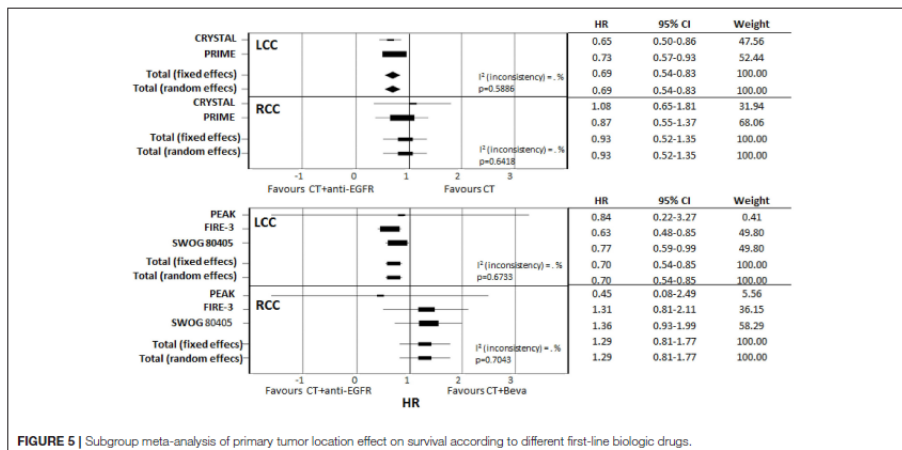


**FIGURE 3 |** Forest plot for OS according to different first-line biologic drugs. Forest plot for OS according to different first-line biologic drugs. **(A)** CT (chemotherapy) vs CT plus anti-EGFR. **(B)** CT vs CT plus bevacizumab. **(C)** CT plus anti-EGFR vs CT plus bevacizumab.

**TABLE 4 |** Effect of primary tumor site on survival of RAS wt mCRC patients treated with different biologic drugs.

Trial	Primary tumor site	Arms	No. of patients	No. of events	Median survival	Hazard Ratio	CI	P
CRYSTAL	LCC	CT	138	112	21.7	0.65	0.50-0.86	0.02
		CT/Cet	142	102	28.7			
	RCC	CT	51	42	15.0	1.08	0.65-1.81	0.76
		CT/Cet	33	26	18.5			
PRIME	LCC	CT	159	136	23.6	0.73	0.57-0.93	NR
		CT/Pan	169	126	30.3			
	RCC	CT	49	44	15.4	0.87	0.55-1.37	NR
		CT/Pan	39	34	11.1			
PEAK	LCC	CT/Pan	53	29	43.4	0.84	0.22-3.27	NR
		CT/Beva	54	33	32.0			
	RCC	CT/Pan	22	19	17.5	0.45	0.08-2.49	NR
		CT/Beva	14	12	21.0			
FIRE-3	LCC	CT/Beva	149	106	28.0	0.63	0.48-0.85	0.002
		CT/Cet	157	86	38.3			
	RCC	CT/Beva	50	38	23.0	1.31	0.81-2.11	0.28
		CT/Cet	38	31	18.3			
CALGB/SWOG 80405	LCC	CT/Beva	152	119	32.6	0.77	0.59-0.99	0.04
		CT/Cet	173	119	39.3			
		CT/Beva	78	58	29.2			
	RCC	CT/Cet	71	56	13.7	1.36	0.93-1.99	0.10

LCC, left colon cancer; RCC, right colon cancer; CT, chemotherapy; Cet, Cetuximab; Pan, Panitumumab; Beva, Bevacizumab; CI, confidence interval; NR, Not Reported.



**FIGURE 5 |** Subgroup meta-analysis of primary tumor location effect on survival according to different first-line biologic drugs.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis shows two elements: (1) a new descriptive analysis, with the purpose to quantify the benefit of a specific therapeutic strategy in mCRC RAS wt population. In fact, we collected predominantly data on “extended RAS” and mature follow-up informations, giving a direct and updated confirmation of data obtained by previous meta-analyses with different designs, (2) a critical perspective, discussing the limits of the present study and previous ones that infer on survival. The last element is fundamental: Overall Survival is a “synthetic” endpoint influenced by all therapeutic lines. In our opinion, albeit the statements given by the present and previous works, the low rate of biologic cross-over (first anti-EGFR then bevacizumab or viceversa) (Table 1), due to a different plethora of reasons, could influence the clarity and the accuracy regarding the choice of biologic drug in the first line as best beneficial treatment. The question of which biologic drug to use and in what sequence to administer will remain open and controversial until we design the “ideal” study described in Figure 1C. This is not only a methodological issue but also a pragmatic one.

Although some described limitations, this meta-analysis gives more robust information than a single trial. Randomized crossover trials along with molecular characterization of patients are needed in order to provide more reliable data on the effect of starting therapy with different biologic drugs (anti-EGFR vs. bevacizumab) in mCRC. To date this question still remains open.

#### *Kommentare zum Review*

Vorliegend beeinflussen unterschiedliche Therapiestrategien (/linien) das OS (siehe Anmerkung/Fazit der Autoren sowie Table 1).

---

### **Van Helden EJ et al., 2017 [17].**

Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis

#### **Fragestellung**

We pooled efficacy data to objectify and compare overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) for each treatment line. With meta-regression, the influence of the chemotherapeutic backbone and type of anti-EGFR mAb were analyzed. Furthermore, we evaluated whether the addition of anti-EGFR mAb is superior to anti-VEGF mAb in first-line treatment.

#### **Methodik**

##### Population:

- Included patients must be KRAS WT (at least exon 2), or the KRAS status was retrospectively determined and ORR, PFS and OS was specified for this selected subgroup.

##### Intervention/ Komparator:

- anti-EGFR mAb
- anti-VEGF mAb

##### Endpunkte:

- OS, PFS, and ORR



Recherche/Suchzeitraum:

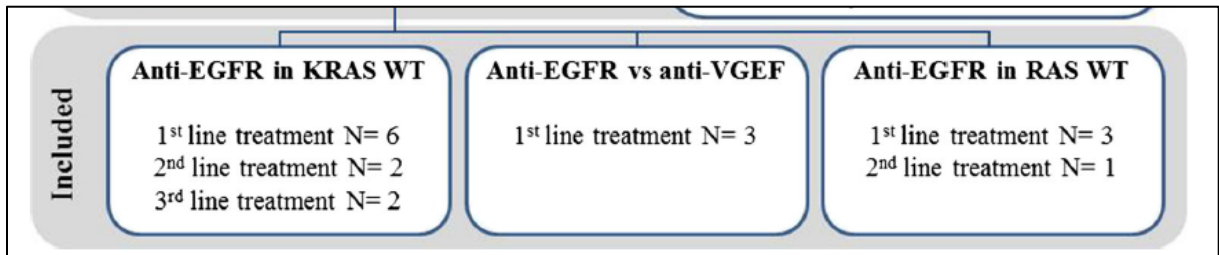
- Februar 2016 (PubMed, Embase.com, and Wiley/Cochrane Library)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration's tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:



Charakteristika der Population:

**Table 1** Summary of included publications

A. The addition of an anti-EGFR mAb to the first-line treatment of mCRC					
Study (author)	Combination (no. pt)	Control (no. pt)	Response rate % (OR, CI, p)	Median PFS (months) (HR, CI, p)	Median OS (months) (HR, CI, p)
OPUS (Bokemeyer)	Cetux + FOLFOX4 (82)	FOLFOX4 (97)	57 versus 34 (2.6, 1.4–4.7, 0.003)	8.3 versus 7.2 (0.57, 0.4–0.9, 0.006)	22.8 versus 18.5 (0.894, 0.6–1.2, 0.56)
CRYSTAL (v Cutsem)	Cetux + FOLFIRI (316)	FOLFIRI (350)	57 versus 40 (2.1, 1.5–2.8, <0.001)	9.9 versus 8.4 (0.7, 0.6–0.9, 0.001)	23.5 versus 20.0 (0.8, 0.7–1.0, 0.009)
NORDIC-VII (Tveit) – (Ye)	Cetux + Nordic FLOX (97)	Nordic FLOX (97)	–	7.9 versus 8.7 (1.07, 0.8–1.5, 0.66)	20.1 versus 22.0 (1.14, 0.8–1.61, 0.48)
MRC COIN (Maughan)	Cetux + FOLFIRI or mFOLFOX6 (70)	FOLFIRI or mFOLFOX6 (86)	57 versus 29 (2.1, 1.1–4.1, 0.02)	10.2 versus 5.8 (0.6, 0.4–0.9, 0.004)	30.9 versus 21.0 (0.54, 0.3–0.9, 0.013)
PRIME (Douillard)	Cetux + FOLFOX/CAPOX (362)	FOLFOX/CAPOX (367)	64 versus 57 (1.4, 1.0–1.8, 0.049)	8.6 versus 8.6 (0.96, 0.8–1.1, 0.6)	17.0 versus 17.9 (0.96, 0.8–1.2, 0.67)
PRIME (Douillard)	Pani + FOLFOX4 (325)	FOLFOX4 (331)	57 versus 48 (1.5, 1.1–2.0, 0.02)	10.0 versus 8.6 (0.8, 0.6–1.0, 0.01)	23.9 versus 19.7 (0.88, 0.7–1.1, 0.17)
B. The addition of an anti-EGFR mAb versus an anti-VEGF mAb to the first-line treatment of mCRC					
CALGB/SWOG 80405 (Vemook)	Cetux + FOLFOX or FOLFIRI (578)	Beva + (FOLFOX or FOLFIRI) (559)	–	10.4 versus 10.8 (1.04, 0.9–1.2, 0.55)	29.9 versus 29.0 (0.92, 0.78–1.09, 0.34)
FIRE-3 (Heinemann)	Cetux + FOLFIRI (297)	Beva + FOLFIRI (295)	62 versus 58 (1.2, 0.9–1.6, 0.18)	10.0 versus 10.3 (1.06, 0.9–1.3, 0.55)	28.7 versus 25.0 (0.77, 0.62–0.96, 0.017)
PEAK (Schwartzberg)	Pani + mFOLFOX6 (142)	Beva + mFOLFOX6 (143)	58 versus 54 (1.1, 0.7–1.8, 0.59)	10.9 versus 10.1 (0.87, 0.7–1.2, 0.35)	34.2 versus 24.3 (0.62, 0.44–0.89, 0.009)

mAb monoclonal antibodies, mCRC metastatic colorectal cancer, Cetux cetuximab, Pani panitumumab, Beva bevacizumab, BSC best supportive care, OR odds ratio, CI confidence interval, HR hazard ratio, OS overall survival, PFS progression-free survival

\*Crossover design

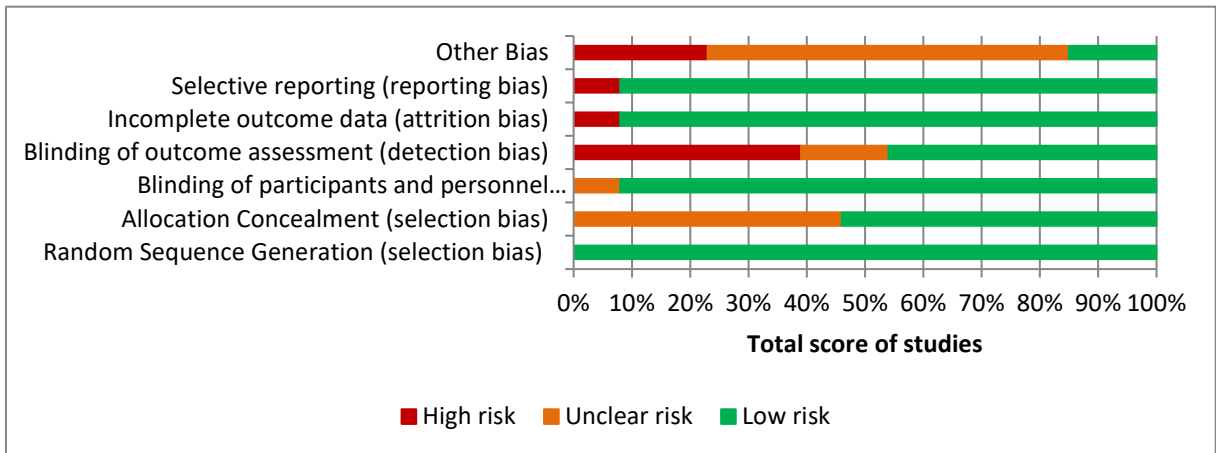
**Table 2** Summary of included RAS WT publications

Study (author, date)	Treatment line	Combination (no. pt)	Control (no. pt)	Response rate % (OR, CI, p)	Median PFS (months) (HR, CI, p)	Median OS (months) (HR, CI, p)
OPUS (Bokemeyer, May 2014)	First	Cetux + FOLFOX4 [8]	FOLFOX4 (49)	58 versus 29 (3.3, 1.4–8.2, 0.008)	12.0 versus 5.8 (0.53, 0.3–1.0, 0.06)	19.8 versus 17.8 (0.94, 0.6–1.6, 0.8)
PRIME (Douillard, September 2013)	First	Pani + FOLFOX4 (259)	FOLFOX4 (253)	–	10.1 versus 7.9 (0.72, 0.58–0.90, 0.004)	25.8 versus 20.2 (0.77, 0.64–0.94, 0.009)
CRYSTAL (v Cutsem, January 2015)	First	Cetux + FOLFIRI (178)	FOLFIRI (189)	61 versus 38 (2.64, 1.78–3.92, 0.001)	11.3 versus 7.1 (0.58, 0.44–0.77, 0.001)	26.1 versus 20.2 (0.75, 0.60–0.93, 0.008)

mCRC metastatic colorectal cancer, Cetux cetuximab, Pani panitumumab, BSC best supportive care, OR odds ratio, CI confidence interval, HR hazard ratio, OS overall survival, PFS progression-free survival

Pooled analyses were done for six first-line studies (n = 2580 patients), two second-line studies (n = 1057), and two third-line studies (n = 444).

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- ORR, PFS und OS

Siehe Table 1 und Fig. 2.

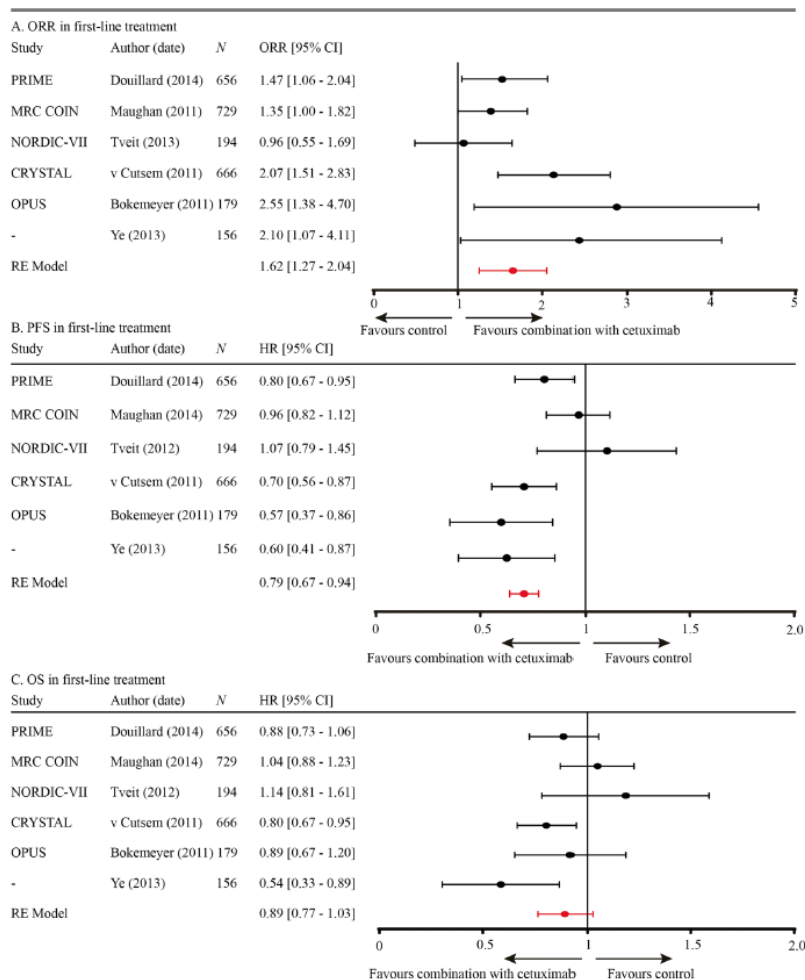


Fig. 2 a ORR in first-line treatment. b PFS in first-line treatment. c OS in first-line treatment

- AE

In first-line treatment, any reported grade  $\geq 3$  adverse events occurred in 82% of all included patients in the combination arm versus 62% in the control arm. [...] Thus, the addition of anti-EGFR mAb in all treatment lines resulted in an absolute increase of grade  $\geq 3$  adverse events of approximately 20%.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Based on our meta-analysis, we conclude that the anti-EGFR treatment significantly improves response and survival outcome of patients with (K)RAS wild-type mCRC, regardless of treatment line or chemotherapeutic backbone. It is a sensible treatment strategy to save anti-EGFR mAb as third-line monotherapy for patients with mCRC in a true non-curative setting, as combination therapy is more toxic and has no clinically significant benefit compared to sequential therapy. For patients with limited disease, first-line combination therapy with anti-EGFR mAb can be considered, if local radical treatment may still be an option upon downstaging. As sound data to support this last consideration are lacking, further research is necessary.

#### *Kommentare zum Review*

- Vorliegend sind nur die Ergebnisse der Metaanalyse zu Studien mit ausschließlicher Erstlinientherapie dargestellt.
- Der Endpunkt AEs wurde nicht präspezifiziert.

### 3.4 Leitlinien

**AHS, 2020 [1].**

*Alberta Health Services (AHS)*

Metastatic colorectal cancer.

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

What are the recommended treatment regimens for adult patients with metastatic colorectal cancer?

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE from 1990 forward

##### LoE/GoR

###### **Levels of Evidence**

<b>I</b>	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
<b>II</b>	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
<b>III</b>	Prospective cohort studies
<b>IV</b>	Retrospective cohort studies or case-control studies
<b>V</b>	Studies without control group, case reports, expert opinion

###### **Strength of Recommendations**

<b>A</b>	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
<b>B</b>	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
<b>C</b>	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
<b>D</b>	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
<b>E</b>	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

## Recommendations

- 4. Standard palliative chemotherapy regimens to consider are described in Table 2.

**Table 2.** Palliative Chemotherapy Regimens for Patients with Metastatic Colorectal Cancer.

Regimen	Details
FOLFIRI <sup>12</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involves the administration of Irinotecan (180 mg/m<sup>2</sup> IV) and Leucovorin (400 mg/m<sup>2</sup> IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus and then an IV infusion of 2,400 mg/m<sup>2</sup> over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC).</li> <li>• For patients who have complications with, or contraindications to, placement of a port, CVC, or PICC along with the capacity to tolerate the potential for</li> </ul>
	<p>greater toxicity, consider CAPIRI (administers Irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> IV over ninety minutes followed by Capecitabine 800 mg/m<sup>2</sup> PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle).<sup>78</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below).</li> <li>• Consider a switch to FOLFOX6 (or CAPOX) at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI<sup>12</sup>.</li> <li>• Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen.</li> </ul> <p>Irinotecan should be considered relatively contraindicated (or consider a dose modification) for patients with an elevated bilirubin due to metastatic disease or Gilbert's syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gilbert's syndrome</b> results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT<sub>1A1</sub>). It delays the metabolism of Irinotecan and thereby increases the risk of severe toxicity.</li> </ul>
CAPOX and FOLFOX6 <sup>12-14</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPOX</b> involves the administration of Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> IV over two hours) and Capecitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle.</li> <li>• <b>FOLFOX6</b> involves the administration of Oxaliplatin (100 mg/m<sup>2</sup> IV) and Leucovorin (400 mg/m<sup>2</sup> IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m<sup>2</sup> over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC).</li> <li>• Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below).</li> <li>• Consider a switch to FOLFIRI or Irinotecan at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI<sup>12</sup>.</li> <li>• Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen.</li> <li>• For patients with persistent grade ≥ 2 peripheral neuropathy, considering holding or reducing the doses of Oxaliplatin.</li> </ul>
FOLFOXIRI <sup>15</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involves the administration of a 90 minute infusion of Irinotecan (165 mg/m<sup>2</sup>), a 120 minute infusion of Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup>), and a concomitant 120 minute infusion of Leucovorin (400 mg/m<sup>2</sup>), followed by a 48-hour continuous infusion 5-Fluorouracil (total dose 3200 mg/m<sup>2</sup>) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC).</li> <li>• Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below).</li> <li>• FOLFOXIRI is usually reserved for patients with excellent performance status</li> </ul>

5. Patients with metastatic colorectal cancer should receive testing for activating mutations of Ras (Kras and Nras) in tumour tissue at diagnosis of stage IV disease. Douillard et al. found that Ras mutations predict a lack of response in anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) therapy in patients with metastatic colorectal cancer<sup>28</sup>. Patients with known Ras mutations should not be treated with either cetuximab or panitumumab.

a) Note: The recommendation for Ras testing should not necessarily indicate a preference regarding regimen selection in the first-line setting. Rather, early identification of Ras status is intended to plan for the treatment continuum.

b) When compared to best supportive care in patients with Kras wild-type colorectal cancer refractory or intolerant to a fluoropyrimidine (e.g.: 5-Fluorouracil, Capecitabine), Irinotecan, and Oxaliplatin, the use of monoclonal antibodies directed at the EGFR delays disease progression and deterioration in quality of life.

Cetuximab administered as a 400 mg/m<sup>2</sup> IV loading dose followed by 250 mg/m<sup>2</sup> IV weekly maintenance prolongs median overall survival from 4.8 months to 9.5 months ( $p < 0.0001$ , HR 0.55, CI<sub>95%</sub> 0.41-0.74)<sup>32,33</sup>. Panitumumab administered at 6 mg/kg IV over sixty minutes every two weeks prolongs progression-free survival<sup>34,35</sup>. Panitumumab is funded for patients with Kras wild-type disease on the Alberta Health Services Cancer Drug Benefit Program.

6. The Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team supports the use of EGFR inhibitors in first-line treatment for patients with Ras wild-type metastatic colorectal cancer (i.e. nonmutated Kras or Nras) with left sided primary tumors.

7. Patients with BRAF mutated metastatic colorectal cancer represent a distinct group of patients who have a poor prognosis and are typically resistant to traditional doublet chemotherapy regimens. There is a paucity of research in this area to guide optimal upfront treatment. The TRIBE trial was a phase III open label randomized patients with metastatic colorectal cancer to either FOLFOXIRI + bevacizumab or FOLFIRI + bevacizumab<sup>15</sup>. Of the 508 patients in this study, 28 patients with BRAFV600E mutations were enrolled, of whom 12 patients were assigned to the FOLFIRI bevacizumab arm and 16 patients were assigned to the FOLFOXIRI bevacizumab arm. Across both arms, the median OS in the RAS-and BRAF-wild-type patients was 37.1 vs 13.4 months in the small subset of patients with tumors harboring BRAFV600E mutations (HR 2.79; 95% CI 1.75–4.46;  $P < 0.0001$ ). Although the number of patients with BRAFV600E mutations in this study was small, the median OS of patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab in TRIBE was 19.0 months compared to 10.7 months in the FOLFIRI plus bevacizumab arm (HR 0.54; 95% CI 0.24–1.20). An overall response was reported in 56% of patients with a BRAFV600E mutation receiving FOLFOXIRI plus bevacizumab vs 42% of patients receiving FOLFIRI plus bevacizumab (odds ratio [OR] 1.82, 95% CI 0.91–2.62). A small single arm phase II trial also evaluating the triplet regimen plus bevacizumab as upfront treatment for BRAF mutant patients showed a mPFS of 11.8 months and mOS of 24.1 months<sup>36</sup>. Overall RR was 72%. Therefore for patients with good performance status, a triplet regimen of FOLFOXIRI + bevacizumab can be considered. For patients who have progressed on first or second line treatments (i.e. those that have been exposed to both irinotecan and oxaliplatin), the combination of BRAF, MEK and EGFR inhibition appears to be effective. The phase III open-label BEACON trial studied 665 patients with BRAF V600E mutated metastatic colorectal cancer. Patients had progressed on 1 or 2 prior treatments<sup>37</sup>. They were randomized to encorafenib, binimetinib and cetuximab, encorafenib and cetuximab or dealer's choice of irinotecan+ cetuximab or FOLFIRI plus cetuximab (argued to be the standard treatment). The analysis was powered to compare the triplet regimen against the

standard treatment arm. The median overall survival of the triplet regimen was 9 months vs. 5.2 months for the standard treatment (HR 0.52, 95% CI 0.39-0.70,  $p < 0.001$ ). The response rate was 26% (95% CI, 18 to 35) in the triplet-therapy group and 2% (95% CI, 0 to 7) in the control group ( $P < 0.001$ ). The overall survival in the doublet therapy group was 8.4 months (HR 0.60, 95% CI 0.45-0.79,  $p < 0.001$ ).

In a descriptive analysis of survival comparing the triplet regimen with the doublet regimen, the estimated 6-month survival was 71% in the triplet-therapy group and 65% in the doublet-therapy group (hazard ratio for death, 0.79; 95% CI, 0.59 to 1.06). In the absence of access to cetuximab, and the specific BRAF and MEK inhibitors used in this trial, a similar option is a combination of panitumumab, dabrafenib and trametinib, which has proven to be a safe regimen<sup>38</sup>.

8. Whether treatment is with combination chemotherapy or sequential monotherapy (with or without Bevacizumab) depends upon the patient's goals, their physical status, and other life circumstances, as assessed by their treating oncologist. Sequences of therapy may include:

- a. FOLFIRI followed by CAPOX/FOLFOX6
- b. CAPOX/FOLFOX6 followed by FOLFIRI or Irinotecan
- c. Capecitabine followed by Irinotecan followed by CAPOX/FOLFOX6

9. In the situation where a liver metastasectomy would be facilitated by a reduction in the size of the liver metastasis, patients should only be treated with chemotherapy until optimal resectability rather than to maximal response or progression. Only a limited number of cycles of chemotherapy should be delivered so as to minimize the consequences to the liver and their adverse effects. Oxaliplatin-based therapy is less likely to impact on post-metastasectomy mortality than Irinotecan-based therapy<sup>39</sup>.

---

## **NICE, 2020 [12].**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Colorectal cancer.

### **Zielsetzung/Fragestellung**

Management of Colorectal cancer.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Update of January 2020

LoE/GoR

- Cochrane risk of bias tool
- GRADE

**Table 2: Summary of quality elements in GRADE for intervention reviews**

Quality element	Description
Risk of bias ('Study limitations')	Limitations in study design and implementation may bias estimates of treatment effect. High risk of bias for the majority of the evidence reduces confidence in the estimated effect
Inconsistency	This refers to unexplained heterogeneity in the results
Indirectness	This refers to differences in study populations, interventions, comparators or outcomes between the available evidence and inclusion criteria specified in the review protocol
Imprecision	This occurs when a study has relatively few participants or few events of interest, resulting in wide confidence intervals around estimates of effect that include clinically important thresholds
Publication bias	This refers to systematic under- or over-estimation of the underlying benefit or harm resulting from selective publication of study results

**Table 3: GRADE quality ratings (by quality element)**

Quality issues	Description
None or not serious	No serious issues with the evidence for the quality element under consideration
Serious	Issues with the evidence sufficient to downgrade by 1 level for the quality element under consideration
Very serious	Issues with the evidence sufficient to downgrade by 2 levels for the quality element under consideration

**Table 4: Overall quality of the evidence in GRADE (by outcome)**

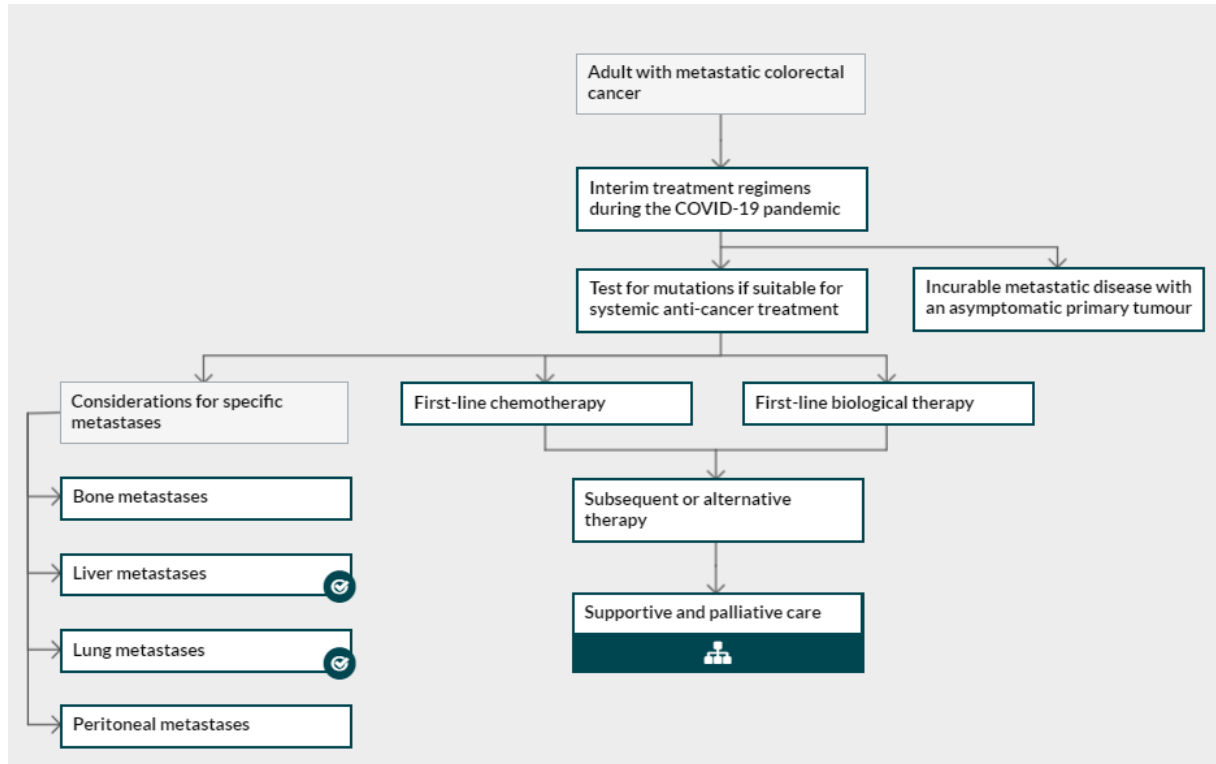
Overall quality grading	Description
High	Further research is very unlikely to change the level of confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on the level of confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on the level of confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	The estimate of effect is very uncertain



## Recommendations

### Management of metastatic disease

- For advice on systemic anti-cancer therapy for people with metastatic cancer, see managing metastatic colorectal cancer in the NICE Pathway on colorectal cancer:



- People with metastatic colorectal cancer in the liver
  - Consider resection, either simultaneous or sequential, after discussion by a multidisciplinary team with expertise in resection of disease in all involved sites.
  - Consider perioperative systemic anti-cancer therapy if liver resection is a suitable treatment.
  - Consider chemotherapy with local ablative techniques for people with colorectal liver metastases that are unsuitable for liver resection after discussion by a specialist multidisciplinary team.
  - Do not offer selective internal radiation therapy (SIRT) as first-line treatment for people with colorectal liver metastases that are unsuitable for local treatment. For advice on SIRT in line with the NICE interventional procedures guidance, see managing liver metastases in the NICE Pathway on colorectal cancer. This recommends that SIRT should only be offered:
    - with special arrangements for clinical governance, consent, and audit or research to people who are chemotherapy intolerant or who have liver metastases that are refractory to chemotherapy
    - in the context of research to people who can have chemotherapy.
- People with metastatic colorectal cancer in the lung:

- Consider metastasectomy, ablation or stereotactic body radiation therapy for people with lung metastases that are suitable for local treatment, after discussion by a multidisciplinary team that includes a thoracic surgeon and a specialist in non-surgical ablation.
- Consider biopsy for people with a single lung lesion to exclude primary lung cancer.
- People with metastatic colorectal cancer in the peritoneum
  - For people with colorectal cancer metastases limited to the peritoneum:
    - offer systemic anti-cancer therapy and
    - within a multidisciplinary team, discuss referral to a nationally commissioned specialist centre to consider cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

---

**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2019 [9].**

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF-Registrierungsnummer 021-007OL

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Therapieempfehlungen für das kolorektale Karzinom.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die Aktualisierung der Leitlinie erfolgten eine Recherche in der GIN- Library nach Leitlinien sowie mehrere spezifische Literaturrecherchen zu priorisierten Schlüsselfragen. Eine separate Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen (wie für Version 1) erfolgte nicht. Reviews und Meta-Analysen wurden im Rahmen der spezifischen Suchen identifiziert.
- Zum Thema „Einsatz von Angiogenesehemmern und anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom“ wurde eine externe Evidenzaufarbeitung in Auftrag gegeben.
- Die Literaturercherchen wurden in MEDLINE (über Pubmed) durchgeführt. Ergänzend wurden Handsuchen in den Datenbanken Cochrane Clinical Trials Database sowie in den Literaturverzeichnissen der identifizierten Leitlinien und Sekundärliteratur durchgeführt.

- Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung von Evidenztabelle fand zwischen August 2015 und April 2016 statt.

### LoE

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

### GoR

**Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke**

Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von >50-75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

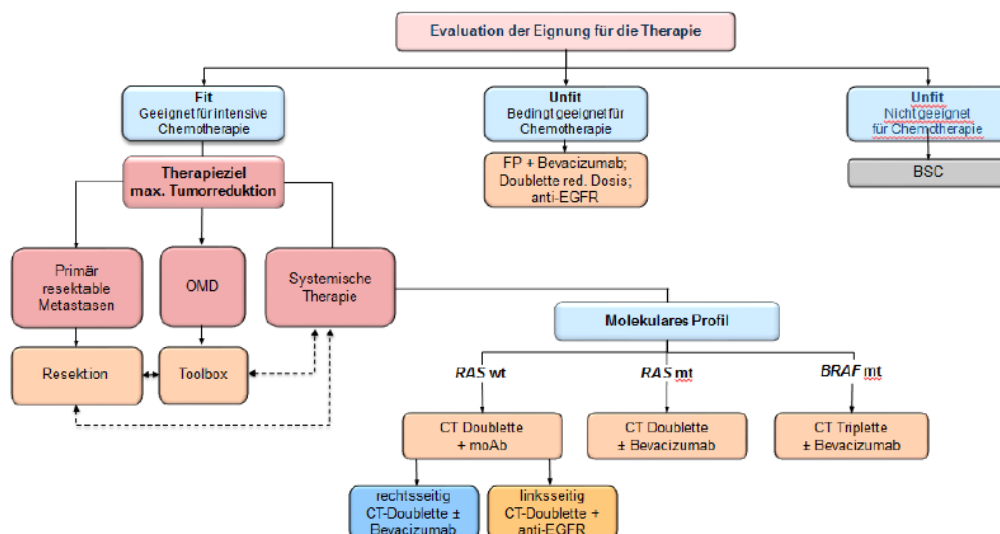
### Sonstige methodische Hinweise

- gültig bis 29.11.2022; 9.1.2019 aktualisierte Kurz- und Langfassung
- In den Empfehlungskästen ist jeweils das Datum der letzten Überarbeitung (2008, 2013 oder 2017) aufgeführt

### Empfehlungen

### Therapiealgorithmus

**Figur 1: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie des mKRK**



## 9.6 Behandlung von Patienten, die nicht für eine intensive Therapie in Frage kommen

Entsprechend der [...] durchgeführten Gruppenzuordnung können grundsätzlich zwei Behandlungsgruppen unterschieden werden:

(I) Patienten, die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind.

(II) Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind.

Bei Patienten, die für eine intensive Behandlung nicht geeignet sind, geht es um solche, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht für eine primäre Operation oder eine intensive Kombinationstherapie qualifizieren oder die eine intensivierete Behandlung aufgrund der damit verbundenen Nebenwirkungen ablehnen. In der Beurteilung der Eignung für eine Therapie steht explizit nicht das numerische Alter der Patienten im Vordergrund. Entscheidend sind die biologischen Rahmenbedingungen des Patienten und des Tumors.

### 9.6.2 Primär nicht resektable Erkrankung bei reduziertem Allgemeinzustand

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
<b>EK</b>	Bei reduziertem Allgemeinzustand, der eine intensive Chemotherapie nicht erlaubt, steht eine primär palliative, symptomatische Behandlung im Vordergrund. Es kann eine initiale Behandlung mit einem Fluoropyrimidin + Bevacizumab oder eine dosisreduzierten Chemotherapie-doulette (+/- Bevacizumab) durchgeführt werden. Bei Vorliegen von RAS-WT Tumoren im linksseitigen Kolon (ab linke Flexur) oder im Rektum kann darüber hinaus eine anti-EGFR-Monotherapie erfolgen.	
	starker Konsens	

### 9.6.3 Schlechter Allgemeinzustand aufgrund der Tumorerkrankung

9.10.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
<b>EK</b>	Wenn der schlechte Allgemeinzustand vorrangig durch die Tumorerkrankung bedingt ist, kann auch bei schlechtem Performance Status (ECOG >1) nach Abschätzung aller Risiken eine intensivierete Tumorthherapie primär zum Einsatz kommen.	
	Konsens	

### 9.7.3 Primär nicht resektable Metastasierung

9.20.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
<b>EK</b>	Bei primärer Irresektabilität soll zunächst eine systemische Tumorthherapie erfolgen. Entsprechend der Tumor- und Patientencharakteristika soll die wirksamste Therapie an den Anfang der Behandlung gestellt werden.	
	Konsens	

## Hintergrund

Als primäres Therapieziel wird die maximale Tumorreduktion angestrebt. Diese Strategie wird übereinstimmend für Patienten mit rasch progredienter oder symptomatischer, aber auch bei asymptomatischer Metastasierung eingesetzt. Das beste Gesamtüberleben wird durch ein multimodales, ggf. sequenzielles, Therapiekonzept erreicht. Es soll daher primär die situativ effektivste verfügbare systemische Kombinationstherapie, unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der tumorerkrankungsunabhängigen Faktoren (wie Komorbidität) angewandt werden (intensivierte Therapie). Die Möglichkeit einer sekundären Resektion bzw. die Durchführbarkeit lokal ablativer Maßnahmen soll mittels regelhaft eingesetzter Folgeuntersuchungen durch multidisziplinäre Tumorkonferenzen überprüft werden (z.B. im Abstand von 2-3 Monaten). Entsprechend diesen Vorgaben kann bei primärer Indikation zu einer systemischen Therapie der Primärtumor zunächst belassen werden. Ausnahmen können ein symptomatisch stenosierendes Tumorwachstum und/oder eine Hb-relevante Blutung sein.

### **9.8 Wahl der systemischen Therapie in Abhängigkeit von der molekulopathologischen Subgruppe und der Tumorlokalisierung**

Das Grundprinzip in der optimalen Behandlung des mKRK besteht darin, in Abhängigkeit von patientenabhängigen Faktoren (wie Motivation und Toxizitätsprofil) und den tumorerkrankungsunabhängigen Faktoren (wie dem Allgemeinzustand des Patienten, Komorbidität, etc.), die effektivste Primärtherapie auszuwählen. Entsprechend der aktuell verfügbaren Erkenntnisse ist dies auf dem Boden der Lokalisation und der Molekularpathologie des Primärtumors möglich.

#### **9.8.1. RAS Wildtyp**

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten, die in einer erweiterten RAS-Analytik (KRAS und NRAS, Exone 2-4) einen RAS-Wildtyp (RAS-wt) zeigen und eine linksseitige Lokalisation des Primärtumors (Kolonkarzinom) aufweisen, sollen in der Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung präferentiell mit einer Chemotherapie-Doublette plus anti-EGFR-Therapie behandelt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [1108]	
	Konsens	

## Hintergrund

Ein direkter Vergleich von anti-EGFR Antikörpern (Cetuximab und Panitumumab) mit dem anti-VEGF Antikörper Bevacizumab erfolgte in drei randomisierten Studien (FIRE-3, PEAK, CALGB 80405), die in der Erstlinienbehandlung des mKRK durchgeführt wurden [1045], [1109], [1110]. Die FIRE-3-Studie (Phase III) verglich FOLFIRI plus Cetuximab mit FOLFIRI plus Bevacizumab und evaluierte die ORR als primären Endpunkt. Die Evaluation der RAS Wildtyp (wt) Population zeigte keinen signifikanten Unterschied in ORR und PFS. Dagegen wurde ein deutlicher Überlebensvorteil im Cetuximab-Arm beobachtet (HR 0.70, p=0.0059) [1045].

Die PEAK-Studie wurde als randomisierte Phase II Studie durchgeführt und verglich FOLFOX plus Panitumumab mit FOLFOX plus Bevacizumab. Dabei wurde das PFS als primäreres

Zielkriterium untersucht. In der Subgruppe der Patienten mit RAS-wt Tumoren wurde eine Überlegenheit des Panitumumab-Arms in Hinblick auf PFS (HR 0.65,  $p=0.029$ ) und OS (41.3 vs 28.9 Monate) gefunden. Bei niedriger Eventrate ( $<50\%$ ) wurde hinsichtlich des OS keine statistische Signifikanz erreicht (HR 0.63, 0.058) [1109].

Die CALGB/SWOG-80405-Studie (Phase III) führte einen randomisierten Vergleich von (jeglicher) Chemotherapie plus Cetuximab versus Chemotherapie plus Bevacizumab durch. Die Wahl des Chemotherapieregimes, FOLFOX (76%) oder FOLFIRI (24%) war den teilnehmenden Zentren überlassen. Diese Studie berichtete eine signifikant höhere ORR im Cetuximab-Arm (69% vs 54%,  $p<0.01$ ). Dagegen wurde in Hinblick auf PFS und OS kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt [1110].

Eine Meta-Analyse basierend auf den publizierten Ergebnissen der drei Vergleichs-studien unterstützte die Überlegenheit der anti-EGFR Behandlung in Bezug auf ORR (odds ratio 1.46,  $p=0.004$ ) und Gesamtüberleben (HR 0.77,  $p=0.016$ ). Das PFS (HR 0.92,  $p=0.5$ ) zwischen den Behandlungsarmen war vergleichbar [1108].

Als nebenwirkungsreichere therapeutische Alternative kommt bei diesen Patienten auch eine Behandlung mit der Chemotherapie-Triplette mit FOLFOXIRI (ggf. + Bevacizumab) in Betracht. In der TRIBE-Studie wurde bei unselektierten Patienten FOLFIRI plus Bevacizumab mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab verglichen. Die Triplette zeigte im Vergleich zur Doublette eine signifikante Überlegenheit in Hinblick auf die ORR (65% vs 54%; OR 1,59,  $p=0.013$ ), das PFS (12.3 vs 9.7 Monate; HR 0.77,  $p=0.006$ ) als auch das OS (29.8 vs 25.8 Monate; HR 0.80,  $p=0.03$ ) [1111]. Erwartungsgemäß war die Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab im Vergleich zur Gabe von FOLFIRI plus Bevacizumab von einer signifikanten Steigerung der Grad 3-4 Nebenwirkungen in Hinblick auf Neutropenie, Diarrhoe und periphere Neuropathie begleitet [1112].

Während Phase II Studien auf die hohe Effektivität einer Triplette plus anti-EGFR-Therapie hinweisen, so liegen dazu jedoch keine Ergebnisse aus Phase III Studien vor.

### **9.8.2. Relevanz der Tumorlokalisation in der Behandlung von RAS Wildtyp Tumoren**

Retrospektive Untersuchungen klinischer Studien weisen darauf hin, dass die Lokalisation des Primärtumors nicht nur eine prognostische Relevanz hat, sondern auch eine wichtige Determinante der therapeutischen Effektivität ist und daher in Therapieentscheidungen miteinbezogen werden sollte [1113], [1114], [1056]. Präklinische Analysen unterstützen die unterschiedlichen Muster der Genmutation und Genexpression bei rechts- und linksseitigen Tumoren [1115], [1116]. Als Trennlinie wird in der Mehrzahl der Untersuchungen die splenische Flexur betrachtet [1055], [1053]. Prinzipiell würde man die Trennlinie zwischen rechts- und linksseitigen Tumoren zwischen den proximalen zwei Dritteln und dem distalen Drittel des Colon transversum ziehen. Angesichts der retrospektiven Evaluationen wurde jedoch in der Mehrzahl der Untersuchungen aus pragmatischen Gründen die splenische Flexur als Trennlinie betrachtet [1055], [1053]. Entsprechend werden Coecum, Colon ascendens und Colon transversum dem rechtsseitigen Colon zugerechnet, während Tumoren des Colon descendens, Sigma und Rektum als linksseitig betrachtet werden. Rechtsseitige Tumoren sind weniger häufig als linksseitige (30% versus 70%). Der Anteil an weiblichen und älteren Patientinnen ist höher. Sie zeichnen sich aus durch eine höhere Mutationslast und eine höhere Immunogenität. Molekularbiologisch findet sich bei rechtsseitigen Tumoren eine höhere Rate an CIMP (CPG-island methylation phenotype), BRAF-Mutationen und Mikrosatelliteninstabilität [1113].

Die derzeit verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass linksseitige Tumoren in hohem Maße von einer Behandlung mit anti-EGFR Substanzen profitieren. In der Erstlinien-therapie wurden

insbesondere Chemotherapie-Doubletten untersucht, die in Kombination mit anti-EGFR Substanzen bei linksseitigen Tumoren hinsichtlich ORR, PFS und OS deutlich effektiver waren als vergleichbare Kombinationen mit Bevacizumab oder ohne monoklonalen Antikörper [1053], [1054].

Hingegen sind rechtsseitige Tumoren durch eine ungünstigere Prognose mit schlechterem Ansprechen auf Standardtherapien und Anti-EGFR-Antikörper charakterisiert. In zwei Studien (FIRE-3, CALGB 80405) war die Kombination einer Chemotherapie-Doublette mit dem anti-EGFR Antikörper Cetuximab weniger effektiv als die Kombination der gleichen Chemotherapie mit Bevacizumab [1053], [1055]. Bei geringer Fallzahl wurde in der Subgruppenanalyse das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Im Unterschied zu EGFR-Antikörpern liegen bisher keine Hinweise für eine lokalisationsabhängige Wirksamkeit von Bevacizumab vor. Bei rechtsseitigen Tumoren wurden in der NO16966- und der AVF2107g Studie durch Zugabe von Bevacizumab längere Überlebenszeiten erreicht als mit Chemotherapie allein. Die lokalisations-bezogenen Interaktionstests waren negativ [1056]. Auf dem Boden der gegenwärtigen Datenlage wird bei rechtsseitigen Primärtumoren in der Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung eine Chemotherapie-Doublette oder Triplette (+/- Bev) empfohlen.

### 9.8.3. RAS Mutation: Triplette / Doublette

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Vorliegen einer RAS Mutation sollte primär eine Chemotherapie-Doublette zum Einsatz kommen. Ob eine Triplette besser als eine Doublette ist, oder ob Bevacizumab zum Einsatz kommen sollte, ist nicht belegt.	
Level of Evidence <b>3a</b>	Quellen: [1111]	
	Konsens	

#### Hintergrund

Anti-EGFR Antikörper zeigen keine Effektivität bei Vorliegen einer RAS Mutation und sollen daher nicht eingesetzt werden [1043], [1044], [1047]. Prospektive Untersuchungen, welche die Effektivität von anti-VEGF Substanzen in der Erstlinientherapie von Tumoren mit RAS-Mutation untersuchen, liegen nicht vor. Eine retrospektive Subgruppenanalyse der FIRE-3 Studie zeigt bei Vorliegen einer KRAS-Mutation vergleichbare Überlebenszeiten wenn Patienten FOLFIRI plus Bevacizumab oder FOLFIRI plus Cetuximab erhielten [1117]. Dagegen weist eine retrospektive Analyse der TML Studie angesichts negativer Interaktionstests darauf hin, dass die Effektivität einer Behandlung mit Bevacizumab in der Zweitlinientherapie unabhängig vom KRAS Status war [1118].

In einer Subgruppenanalyse der TRIBE-Studie wurde bei Patienten mit RAS mutierten Tumoren die Effektivität der Chemotherapie-Triplette (FOLFOXIRI plus Bevacizumab) mit der Doublette (FOLFIRI plus Bevacizumab) verglichen [1111]. Dabei wurden mit der Triplette sowohl im Gesamtüberleben (HR 0,88; 95% CI 0,65-1,18), als auch im PFS (HR 0,78; 95% CI, 0,60-1,02) oder der Responserate (OR 1,55; 95% CI, 0,91-2,62) eine höhere Effektivität berichtet. In keinem der Effektivitätsparameter wurde jedoch das Signifikanzniveau erreicht. Entsprechend

kann derzeit bei Vorliegen einer RAS-Mutation keine sichere Empfehlung zum Einsatz einer Chemotherapie-Triplette gemacht werden.

#### 9.8.4. BRAF Mutation

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Liegt eine BRAF-Mutation vor, sollte primär eine möglichst effektive Chemotherapie z. B. mit einer Triplette oder der Einschluss in eine klinische Studie erfolgen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Quellen: [1062, 1119]	
	Konsens	

#### Hintergrund

Eine BRAF V600 Mutation wird bei 8-12% der mKRK Patienten beobachtet. Häufiger sind Frauen betroffen, das Erkrankungsalter ist meist höher. Bei etwa zwei Dritteln der Betroffenen ist der Tumor im rechten Kolon lokalisiert; histologisch werden vermehrt muzinöse Subtypen beobachtet.

Klinisch fällt eine höhere Rate an Lymphknotenmetastasierung und Peritonealkarzinose auf. Molekularpathologisch stehen Mikrosatelliteninstabilität und ein „Methylator Phänotyp“ im Vordergrund [1120], [1057]. Die Prognose der Patienten mit BRAF-V600-Mutation ist außerordentlich schlecht, so dass in zahlreichen Studien mediane PFS-Zeiten von weniger als 6 Monaten und mediane Überlebenszeiten von weniger als einem Jahr berichtet werden [1059].

Derzeit wird bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation eine Chemotherapie-Triplette, mit dem FOLFOXIRI-Regime, empfohlen. Diese Empfehlung gründet sich allerdings auf eine Subgruppenanalyse von nur 28 Patienten mit BRAF-Mutation, die im Rahmen der TRIBE-Studie behandelt wurden. Diese erzielten unter einer Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab (n=16) im Vergleich zu FOLFIRI plus Bevacizumab (n=12) deutlich günstigere Outcomedaten: Ein deutlich längeres OS (19,0 vs. 10,7 Monate; HR 0,54), ein längeres PFS (7,5 vs 5,5 Monate; HR 0,57) und eine höhere Remissionsrate (56 % vs 42 %; OR 1,87) [1062]. Einerseits können die Ergebnisse dieser Analyse aufgrund der geringen Fallzahl nur als hypothesengenerierend betrachtet werden, andererseits liegen weitere Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe vor, welche die Effektivität von FOLFOXIRI plus Bevacizumab bei Vorliegen einer BRAF-Mutation unterstützen [1119].

Ob anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen einer BRAF-Mutation effektiv sind, ist Gegenstand einer kontroversen Debatte. Zwei Meta-Analysen kommen hier zu unterschiedlichen Bewertungen. In der Analyse von Pietrantonio et al. wird durch Gabe von anti-EGFR-Antikörpern keine signifikante Verlängerung von PFS (HR 0,88, p=0,33) oder OS (HR 0,91, p=0,63) gefunden [1059]. Dagegen argumentieren Rowland und Mitarbeiter, dass die Evidenz nicht ausreicht, um definitiv auszuschließen, dass anti-EGFR-Antikörper bei BRAF-Mutation einen anderen Behandlungseffekt haben als bei BRAF Wildtyp [1121].

Letztlich sind die vorliegenden Analysen durch kleine Fallzahlen charakterisiert, die weder für sich genommen noch in der gemeinsamen meta-analytischen Betrachtung definitive Schlussfolgerungen erlauben.



Die Frage nach dem Stellenwert einer Bevacizumab-basierten im Vergleich zu einer Cetuximab-basierten Therapie wurde in einer Subgruppenanalyse der FIRE-3-Studie adressiert. Bei 48 evaluierbaren Patienten mit RAS-wt/BRAF-mut mKRK, war das OS in beiden Therapiearmen kurz und vergleichbar (Median 12.3 vs 13.7 Monate) unabhängig davon, ob Cetuximab oder Bevacizumab zusammen mit FOLFIRI gegeben worden war [1122]. Diese Analyse führte zu der Hypothese, dass gleichermaßen, weder eine anti-EGFR- noch eine anti-VEGF Strategie, in der Lage sind, das therapeutische Ergebnis zu verbessern.

Aufgrund der schlechten Prognose BRAF-mutierter Tumoren können in der Zweitlinientherapie individuelle (derzeit nicht zugelassene) Therapieansätze, z. B. mit einem BRAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor und Anti-EGFR-Antikörper oder wenn möglich die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie in Betracht gezogen werden [1123].

#### **9.8.5. MSI**

Immun-Checkpoint Inhibitoren haben in ersten klinischen Untersuchungen bei vorbehandelten mKRK Patienten mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) Aktivität gezeigt. Angesichts der derzeit noch limitierten Datenlage wird bei Nachweis einer MSI zunächst eine Erstlinienbehandlung entsprechend dem RAS-Mutationsstatus empfohlen. In späteren Therapielinien sollte die Möglichkeit einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren evaluiert werden.

##### Hintergrund

Mutationen in den Mismatch Reparaturgenen (MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2) führen zu einer fehlerhaften DNS-Replikation, die sich anhand variabler Längen der Mikro-satelliten-DNS als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) manifestiert. Die defekte Mismatch Reparatur (MMRd) ist im Vergleich zur profizienten Mismatch Reparatur (MMRp) für eine um das 10-100-fache gesteigerte Mutationsrate ([1069]) verantwortlich. Diese bedingt eine gesteigerte Immunogenität und letztlich die deutlich vermehrten lymphozytäre Infiltrate der MSI-Tumoren ([1124]). Im Sinne eines „immune escape“ Mechanismus wird gerade bei MSI-Tumoren eine Hochregulation von Immun-Checkpoints, wie dem „programmed death“ (PD-1) Pathway nachgewiesen.

Beim kolorektalen Karzinom entsteht die MMRd sowohl im Rahmen von Keimbahn-mutationen in einem der vier Mismatch Reparaturgene (hereditäres nonpolyposis kolorektales Karzinom (HNPCC oder Lynch-Syndrom), als auch durch somatische Mutationen oder durch epigenetisches Silencing [1068].

Erste klinische Daten bestätigen die Hypothese, dass MSI-Tumoren – im Gegensatz zu MSS-Tumoren – gut auf eine PD-1 Blockade ansprechen. Im Rahmen einer Phase II Studie wurden 32 Patienten untersucht, die mindestens 2 vorangegangene Chemo-therapieregime erhalten hatten [1068]. Davon wurden 11 Patienten als MMRd und 21 als MMRp klassifiziert. Unter einer Behandlung mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab zeigten MMRd Patienten im Vergleich zu MMRp-Patienten eine deutlich höhere Rate an ORR (40% vs 0%) und SD (50% vs 11%) sowie eine hochsignifikante Verlängerung von PFS und OS (Mediane nicht erreicht).

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung sind immunologische Checkpointinhibitoren derzeit nicht für die Behandlung des mKRK zugelassen.

#### **9.8.6. HER-2 Amplifikation**

Liegt bei metastasiertem KRK eine HER-2-Amplifikation vor, so wird derzeit zunächst eine Behandlung gemäß des RAS- und BRAF-Mutationsstatus empfohlen. Bei behandlungsrefraktären Tumoren kann dann eine molekularbiologisch auf den HER-2 Status gezielte

Behandlung erwogen werden. In einer multizentrischen „Proof of Concept“-Studie (HERACLES) wurde bei therapierefraktärer Erkrankung (KRAS Wildtyp) die Effektivität einer Kombination aus Trastuzumab und Lapatinib nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab und Lapatinib ist zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms nicht zugelassen.

### Hintergrund

Präklinische Untersuchungen zeigten, dass eine Amplifikation des HER-2 Onkogens mit einer Resistenz gegen anti-EGFR Substanzen wie Cetuximab assoziiert sein kann [1073]. Darüber hinaus wurde anhand von Xenograft-Modellen gezeigt, dass bei HER-2 Amplifikation oder Überexpression eine kombinierte Behandlung mit Trastuzumab und Lapatinib effektiv ist, während kein Ansprechen auf die Einzelsubstanzen verzeichnet wurde.

Die HERACLES Studie wurde als offene, multizentrische „proof-of-concept“ Phase-2 Studie durchgeführt [1074]. Eingeschlossen wurden mKRK-Patienten, die auf die Standard-Chemotherapie (einschließlich Cetuximab oder Panitumumab) refraktär waren. Bei 914 Patienten mit KRAS Exon 2 Wildtyp wurden 48 Patienten (5%) mit HER2-positiven Tumoren identifiziert. Die Tumoren wurden als HER2-positiv klassifiziert, wenn entweder ein IHC-Score 3+ oder IHC-Score 2+ mit positivem FISH-Test vorlag. Bei 27 in die Studie eingeschlossenen Patienten lag die ORR bei 30% (95% CI 14–50), die SD-Rate bei 44% (95% CI 25–63), das mediane PFS bei 21 Wochen (95% CI 16-32) und das mediane OS bei 46 (95% CI 33-68) Wochen.

## **9.9 Durchführung der Erstlinienchemotherapie**

Die Gesamtschau aller Daten der aktuell verfügbaren Studien zur Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms weist darauf hin, dass effektivere und damit häufig auch intensivere Behandlungsregime mit einem Überlebensvorteil verbunden sind (Tabelle 10 – Tabelle 16, [Methodikeranmerkung: Abbildungen im Anhang]).

Entsprechend sollte allen Patienten eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten werden. Die Strategie, alle für die Therapie in Frage kommenden Medikamente im Verlauf der Behandlung sequenziell anzubieten, wurde zwar durch ältere Studien ohne Einsatz monoklonaler Antikörper (FOCUS, CAIRO) unterstützt, nachdem diese Studien aber in der "Vor-Antikörper-Ära" durchgeführt wurden, liegen aufgrund der limitierten therapeutischen Optionen auch die Überlebenszeiten deutlich unter 20 Monaten. Entsprechend sind die genannten Studien für die aktuelle Therapieführung nur noch von begrenzter Relevanz.

### **9.9.1 Erstlinienchemotherapie bei gutem Allgemeinzustand**

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>A</b>	In der Erstlinienchemotherapie sollen bei gutem Allgemeinzustand und hoher Motivation in erster Linie Fluoropyrimidin-basierte Kombinationsregime mit infusionaler Verabreichung von 5-Fluorouracil, wie FOLFIRI, FOLFOX oder FOLFOXIRI oder mit dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin (vorwiegend mit Oxaliplatin, CAPOX) eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [1125], [1126]	
	Konsens	

### Hintergrund

Voraussetzung für eine intensive Kombinationschemotherapie ist ein guter Allgemeinzustand des Patienten. Nachdem prinzipiell auch die Option einer weniger effektiven, aber deutlich nebenwirkungsärmeren Fluoropyrimidin-Monotherapie plus Bevacizumab besteht, ist es wichtig, die Patienten in die Diskussion miteinzubeziehen und die Motivationslage in Hinblick auf eine potenzielle Überlebensverlängerung zu definieren [1125], [1126].

9.25.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
<b>EK</b>	Die Kombination mit einer zielrichteten wirksamen Substanz (anti-EGFR oder anti-VEGF) sollte sich in erster Linie nach den vorrangigen Therapiezielen, den molekularbiologischen Charakteristika des Tumors und der Tumorlokalisation richten (siehe 9.8.2). Im Vordergrund der Therapieentscheidungen steht die Frage nach der Behandlung, mit der bei akzeptabler Verträglichkeit das längste Gesamtüberleben erreicht werden kann.	
	Konsens	

### **9.9.2 Erstlinienchemotherapie bei herabgesetztem Allgemeinzustand ab ECOG 2**

9.26.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
<b>EK</b>	Bei herabgesetztem Allgemeinzustand können in Hinblick auf die Chemotherapie Fluoropyrimidin-Monotherapien (5-Fluorouracil/Folinsäure oder Capecitabin) gewöhnlich in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden.	
	Konsens	

### Hintergrund

Die AVEX-Studie evaluierte die Effektivität einer Kombination aus Capecitabin plus Bevacizumab bei älteren Patienten ( $\geq 70$  Jahre) und verglich diese im Rahmen eines Phase III Designs mit einer Capecitabin Monotherapie [1126]. Überwiegend wurden Patienten mit einem Performance Status ECOG 0 (46%) und ECOG 1 (45%) eingeschlossen. Die Häufigkeit von Patienten mit ECOG  $\geq 2$  betrug unter 10%. Als primärer Endpunkt wurde das PFS untersucht. Unter der Behandlung mit Capecitabin plus Bevacizumab wurde eine signifikante Verlängerung des PFS (9,1 vs 5,1 Monate; HR 0,53,  $p < 0,0001$ ; primärer Studienendpunkt) sowie eine Steigerung der ORR (19% vs 10%;  $p = 0,04$ ) erreicht. Das Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) betrug 16,8 Monate im Kontrollarm und 20,7 Monate in der mit Capecitabin und Bevacizumab behandelten Gruppe ((HR 0,79, 95% CI 0,57–1,09;  $p = 0,18$ ), dieser Unterschied war nicht signifikant. Die Behandlung kann grundsätzlich als gut verträglich eingestuft werden. Die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen (SAEs) lag unter der Capecitabin-Monotherapie bei 31%, unter der Kombination von Capecitabin und Bevacizumab bei 30%. Analysen der Lebensqualität wurden nicht durchgeführt [1126].

Diese Daten werden durch eine randomisierte Phase II Studie unterstützt, die bei Patienten durchgeführt wurde, die für eine Erstlinientherapie mit Irinotecan nicht in Betracht kamen [1125]. Auch in dieser Studie lag die Häufigkeit der Patienten mit ECOG 2 unterhalb von 10%. In dieser Population wurde Bevacizumab plus 5-FU/LV mit einer alleinigen 5-FU/LV-Behandlung verglichen. Die Zugabe von Bevacizumab zu 5-FU/LV induzierte eine signifikante Steigerung

des PFS (9.2 vs 5.5 Monate; HR 0.50, p=0.0002) sowie eine nicht signifikante Steigerung des OS (16.6 vs 12.9 Monate; HR 0.79, p=0.16) und der ORR (26.0% vs 15.2%, p=0.055). Die Evaluation des FACT-C Scores zeigte keinen negativen Effekt von Bevacizumab auf die Lebensqualität (QOL). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität lag im Bevacizumab-Arm bei 3,2 Monaten und im Placebo-Arm bei 2,3 Monaten (HR 0,66; p=0,016). Zusammengefasst weisen diese Studienergebnisse darauf hin, dass die Erstlinienchemotherapie mit einem Fluoropyrimidin und Bevacizumab bei älteren Patienten und solchen, die für eine initiale Irinotecan-basierte Therapie nicht geeignet waren, effektiv ist und damit für diese Patientenpopulation eine sinnvolle Behandlungsoption darstellt.

### 9.9.3 Einsatz von FOLFOXIRI in der Erstlinientherapie

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>B</b>	FOLFOXIRI gehört zu den effektivsten Chemotherapie-Regimen, sollte aber aufgrund seiner erhöhten Nebenwirkungsrate nur bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status 0-1) zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [1111, 1112, 1127-1130]	
	Konsens	

#### Hintergrund

Es liegen eine „Meta“-Analyse von 2 prospektiven randomisierten Studien sowie zwei weitere prospektive randomisierte Studien vor [1127], [1128], [1129], [1112], [1111], [1130]. In der Meta-Analyse wurde FOLFOXIRI mit FOLFIRI verglichen, in den beiden anderen Studien FOLFOXIRI + Bevacizumab mit FOLFIRI + Bevacizumab. Die Daten zeigen übereinstimmend eine höhere Response-Rate, ein verlängertes PFS und OS, sowie in den Studien, die dies untersuchten, eine höhere sekundäre R0-Resektionsrate von Lebermetastasen (Tabelle 10). Die Grad 3-4 Nebenwirkungen waren unter der Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab signifikant höher als in der Gruppe der mit FOLFIRI plus Bevacizumab behandelten Patienten. Im Vordergrund standen dabei Neutropenie (50% vs. 20,5%, p<0,001), Diarrhoe (18,8 vs. 10,6, p=0,01) und periphere Neuropathie (5,2 vs. 0%, p<0,001).

### 9.9.4 Kombination von Chemotherapie mit anti-EGFR Substanzen

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Zugabe von anti-EGFR AK (Cetuximab oder Panitumumab) zu einer Chemotherapie führt zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf ORR, PFS und OS. Anti-EGFR-AK sollen erst bei Nachweis eines all-RAS-Wildtyps im Tumor gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Meta-Analyse: siehe Leitlinienreport Primärstudien: [1041][1045][1040][1129][1056][1130][1131]	
	Konsens	

## Hintergrund

Gegen den EGFR gerichtete monoklonale Antikörper wie Cetuximab oder Panitumumab sind nur bei Patienten mit RAS-Wildtyp Tumoren effektiv (Tabelle 11).

Die Zugabe von Cetuximab zu einer FOLFIRI-Chemotherapie führte bei RAS-wt Patienten in einer randomisierten Phase-III Studie (CRYSTAL) zu einer Verlängerung des medianen Überlebens von 20,2 auf 28,4 Monate (HR 0,69, p=0,0024) [1044]. Vergleichbare Daten wurden in der PRIME-Studie beschrieben. In dieser randomisierten Phase III Studie wurde durch Zugabe von Panitumumab zu dem FOLFOX-Regime eine OS-Verlängerung von 20,2 auf 26,0 Monate erzielt (HR 0,78, p=0,04).

In einer meta-analytischen Evaluation (siehe Leitlinienreport) der verfügbaren Studien führt die Hinzunahme von anti-EGFR-AK zu Kombinationschemotherapien bei Patienten mit KRAS-Wildtyp Tumoren zu einer signifikanten Verlängerung von PFS (HR 0.83, p=0.0001) und OS (HR 0.89, p=0.02).

Angesichts der Studienergebnisse wurde rückblickend postuliert, dass anti-EGFR-Substanzen in Kombination mit Bolus-5-FU Regimen oder oralen Fluoropyrimidinen keine ausreichende Wirksamkeit entfalten. Nimmt man diese Studien (COIN und NORDIC) nun © Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom | Version 2.1 | Januar 2019 210

aus der meta-analytischen Betrachtung heraus, so sind die therapeutischen Effekte durch die Hinzunahme der anti-EGFR-AK für PFS (HR 0.72, p<0.00001) und OS (HR 0.79, p=0.0003) deutlich stärker.

Der Einsatz von Panitumumab in Kombination mit FOLFOX führte in der PRIME-Studie im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit FOLFOX zu einer deutlichen Steigerung von Grad 3-4 Nebenwirkungen, wie Hauttoxizität (36% vs 2%), Diarrhoe (18% vs 9%), Fatigue (9% vs 3%) oder Hypomagnesiämie (6% vs <1%). Die Rate der Grad 3 Infusionsreaktionen nach Gabe des humanen IgG2 Antikörpers Panitumumab lag bei 0,3% [1134]. Ähnliche Nebenwirkungen wurden auch in der CRYSTAL Studie beschrieben. Die Kombination von FOLFIRI plus Cetuximab führte im Vergleich zur alleinigen Gabe von FOLFIRI zu einer Steigerung von Grad 3-4 Nebenwirkungen wie akneiformem Exanthem (16,2% vs 0%) oder Diarrhoe (15,7% vs 10,5%). Die Rate der Grad 3-4 Infusionsreaktionen nach Gabe des chimären IgG1 Antikörpers Cetuximab lag bei 2,5% [940].

Zum Einsatz von anti-EGFR Substanzen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors siehe 9.8.2.

### **9.9.5 Kombination mit anti-VEGF Substanzen**

9.29.	Evidenzbasiertes Statement	2017
Level of Evidence <b>1a</b>	Die Zugabe von Bevacizumab zu einer infusionalen Kombinationschemotherapie führt in der meta-analytischen Aufarbeitung der Studiendaten zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf PFS, aber nicht auf ORR und OS. Dagegen führt die Zugabe von Bevacizumab zu einer Monochemotherapie mit einem Fluoropyrimidin zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf ORR, PFS und OS.	
	Meta-Analyse: Siehe Leitlinienreport Primärstudien: [1125, 1126, 1138-1144]	
	Konsens	

## Hintergrund

Die Effektivität einer gegen VEGF gerichteten Behandlung mit Bevacizumab wurde in zahlreichen Studien zur Erstlinientherapie des mKRK untersucht (Tabelle 14). Dabei handelte es sich um molekularpathologisch unselektierte Patientenpopulationen. In der meta-analytischen Evaluation aller verfügbaren Studien führt die Hinzunahme von Bevacizumab zu einer Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (Monotherapie oder Kombinationstherapie) zu einer signifikanten Verlängerung von PFS (HR 0.71,  $p < 0.00001$ ) und OS (HR 0.85,  $p = 0.0008$ ). Beschänkt man die Analyse auf eine Fluoropyrimidin-Monotherapie (5-FU Bolus oder infusionales 5-FU, Capecitabin) so führt die Hinzugabe von Bevacizumab zu einer hoch signifikanten Verlängerung von PFS (HR 0.57,  $p < 0.00001$ ) und OS (HR 0.83,  $p = 0.03$ ).

Nimmt man die nicht mehr gebräuchlichen Bolus-5-FU Regime (IFL) aus der Analyse und fokussiert die Evaluation auf infusionale Kombinationschemotherapien, so führt die Zugabe von Bevacizumab zwar zu einer signifikanten Verlängerung des PFS (HR 0.79,  $p < 0.0001$ ), nicht aber des Gesamtüberlebens (HR 0.92,  $p = 0.18$ ).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der meta-analytischen Aufarbeitung der verfügbaren Studien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens dann erreicht wurde, wenn Bevacizumab zu einer Fluoropyrimidin-Monotherapie hinzugefügt wurde, während dies bei Zugabe zu einer infusionalen Kombinationschemotherapie nicht gelang.

In der Zulassungsstudie führte die Zugabe von Bevacizumab zu dem IFL-Regime im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit IFL zu einer Steigerung von Grad 3-4 Nebenwirkungen wie Diarrhoe (32,4% vs 24,7%), Hypertonie (11% vs 2,3%) oder thrombotischen Ereignissen (19,4% vs 16,2%). Zusätzlich wurde bei insgesamt geringer Häufigkeit eine Steigerung von Grad 3-4 Blutungsereignissen (3,1% vs 2,5%) sowie gastrointestinalen Perforationen (1,5% vs. 0%) beobachtet [1138].

Bei Zugabe von Bevacizumab zu einem Oxaliplatin-basierten Behandlungsregime (FOLFOX oder XELOX) wurden in der NO16966-Studie folgende Bevacizumab-spezifische Nebenwirkungen beschrieben: venöse thromboembolische Ereignisse (8% vs 5%), arterielle thromboembolische Ereignisse (2% vs 1%), Blutungsereignisse (2% vs 1%), Hypertonie (4% vs 1%) [1141].

Die Zugabe von Bevacizumab zu einer Behandlung mit Capecitabin war im Vergleich zur Capecitabin-Monotherapie mit vergleichsweise geringen Nebenwirkungen vergesellschaftet. Folgende Grad 3-4 Nebenwirkungen wurden in der AVEX-Studie beschrieben: Hand-Fuß-Syndrom (16% vs 7%), Diarrhoe (7% vs 6%), venöse thromboembolische Ereignisse (6% vs 4%), Blutungsereignisse (0% vs 0%), Hypertonie (0% vs 1%) [1126].

### 9.9.6. Kombination von anti-EGFR- und anti-VEGF Substanzen

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Kombinationstherapie mit einem anti-EGFR-AK plus VEGF-Signalweg-Inhibitor soll nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [1145-1147]	
	Starker Konsens	

## Hintergrund

Drei prospektive Studien zeigen übereinstimmend, dass eine Polychemotherapie in Kombination mit anti-EGFR-AK und mit Bevacizumab gegenüber einer Polychemotherapie in Kombination mit Bevacizumab mit einem verminderten PFS und mit erhöhter Toxizität einhergeht. In allen drei Studien wurde eine oxaliplatinhaltige Therapie eingesetzt, in einer Studie zusätzlich eine Irinotecan-basierte Therapie [1145], [1146], [1147].

## Referenzen:

1108. Heinemann, V., et al., A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2016. 67: p. 11-20.
1109. Schwartzberg, L.S., et al., PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32(21): p. 2240-7.
1110. Lenz, H.J., D. Niedzwiecki, and F. Innocenti, CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *Ann Oncol*, 2014. 25(Suppl 5): p. 298 - 306.
1111. Cremolini, C., et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(13): p. 1306-15.
1112. Loupakis, F., et al., Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371(17): p. 1609-18.
1113. Yamauchi, M., et al., Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*, 2012. 61(6): p. 847-54.
1114. von Einem, J.C., et al., Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014. 140(9): p. 1607-14.
1115. Missiaglia, E., et al., Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*, 2014. 25(10): p. 1995-2001.
1116. Guinney, J., et al., The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*, 2015. 21(11): p. 1350-6.
1117. Stintzing, S., et al., FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol*, 2012. 23(7): p. 1693-9.
1118. Kubicka, S., et al., Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol*, 2013. 24(9): p. 2342-9.
1119. Loupakis, F., et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2014. 50(1): p. 57-63.
1120. Samowitz, W.S., et al., Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(23): p. 1731-8.
1121. Rowland, A., et al., Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2015. 112(12): p. 1888-94.
1122. Stintzing, S., L. Jung, and D.P. Rossius, Mutations within the EGFR signaling pathway: Influence on efficacy in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *J Clin Oncol* 2014. 32: p. suppl 3; abstract 445.
1123. Kopetz, S., et al., Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(34): p. 4032-8.
1124. Young, J., et al., Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol*, 2001. 159(6): p. 2107-16.
1125. Kabbinavar, F.F., et al., Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*, 2005. 23(16): p. 3697-705.
1126. Cunningham, D., et al., Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(11): p. 1077-85.
1127. Souglakos, J., et al., FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*, 2006. 94(6): p. 798-805.
1128. Falcone, A., et al., Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*, 2007. 25(13): p. 1670-6.
1129. Montagnani, F., A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the firstline treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Colorectal Disease*, 2011. 13: p. 846 - 854.
1130. Gruenberger, T., et al., Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(4): p. 702-8.
1131. Maughan, T.S., et al., Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*, 2011. 377(9783): p. 2103-14.
1138. Hurwitz, H., et al., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(23): p. 2335-42.

1139. Stathopoulos, G.P., et al., Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology*, 2010. 78(5-6): p. 376-81.
1140. Guan, Z.Z., et al., Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer*, 2011. 30(10): p. 682-9.
1141. Saltz, L.B., et al., Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 2008. 26(12): p. 2013-9.
1142. Passardi, A., et al., Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(6): p. 1201-7.
1143. Kabbinar, F., et al., Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21(1): p. 60-5.
1144. Tebbutt, N.C., et al., Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol*, 2010. 28(19): p. 3191-8.
1145. Tol, J., et al., Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009. 360(6): p. 563-72.
1146. Hecht, J.R., et al., A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(5): p. 672-80.
1147. Saltz, L., et al., Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2012. 11(2): p. 101-11.
1153. Berry, S.R., et al., Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*, 2015. 26(3): p. 477-85.
1154. Esin, E. and S. Yalcin, Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2016. 42: p. 82-90.
1155. Simkens, L.H., et al., Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*, 2015. 385(9980): p. 1843-52.
1156. Quidde, J., et al., Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. *Ann Oncol*, 2016. 27(12): p. 2203-2210.
1157. Rothenberg, M.L., et al., Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21(11): p. 2059-69.
1159. Cunningham, D., et al., Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 1998. 352(9138): p. 1413-8.
1162. Tabernero, J., et al., Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(5): p. 499-508.
1168. Peeters, M., et al., Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(31): p. 4706-13.
1169. Ciardiello, F., et al., Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Ann Oncol*, 2016. 27(6): p. 1055-61.
1173. Hecht JR, C.A., Dakhil SR, et al. , SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). . *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31: p. 4\_suppl, 454 - 454.
1174. Hiret S, B.C., Bertaut A, et al. , Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 – UNICANCER GI). . *J Clin Oncol* 2016. 34: p. suppl; abstr 3514.

---

## Phelip JM et al., 2019 [14]

Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR).

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Up-to-date comprehensive overview of pre-therapeutic exams, medico-surgical therapeutic strategies, the best chemotherapies and targeted therapy choices according to patients' and tumors' characteristics, somatic molecular alterations, the site of localized therapies and new drugs available.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;



- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- up until December 2018

LoE/GoR

- Recommendations based on the level of evidence were scored in 3 categories graded A, B and C), withonly expert opinion (agreement or not, grade D) when no scientific evidence was validated

**Table 1**  
Grade of recommendations.

Grade	Quality of evidence	Definition
A	High	Strongly recommended based on robust scientific evidence (e.g., several randomized controlled trials/meta-analyses) Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
B	Moderate	Usually recommended based on scientific presumption (e.g., one randomized controlled trial) Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
C	Low	Option based on weak scientific evidence (e.g., one or several non-randomized trials) Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
D	Very low	Expert opinion (agreement or not) Any estimate of effect is very uncertain

**Empfehlungen**

2. Pre-therapeutic assessment (*Hinweis FBMed → zusätzlich als Hintergrund zum Biomarker extrahiert*)

2.1. Recommendations

- RAS status (KRAS, NRAS) as a predictor of EGFRi (Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor) resistance (recommendation: grade A);
- BRAF V600E status as a poor prognosis factor (recommendation: grade B);
- MSI phenotyping (by immunochemistry of MMR proteins or microsatellite testing on tumor DNA) as a poor prognosis factor and predictor of immune checkpoint inhibitors' efficacy in mCRC (recommendation: grade C);
- DPD phenotyping (by measuring plasma uracil concentration): fluoropyrimidine dose adjustment in case of partial DPD deficiency and fluoropyrimidine contraindication in case of complete DPD deficiency (expert agreement);
- Thoraco-abdominopelvic CT scan at baseline ± liver MRI to assess for resectability of liver metastases.

2.2. Options

- UGT1A1 genotyping (for irinotecan dose adjustment in case of Gilbert's syndrome);
- DPYD Genotyping in patients with abnormal plasma uracil concentration (expert agreement);
- TEP-scan when surgery of metastases (especially in the liver) is considered (recommendation: grade B).

### 3.3. Borderline resectable metastases (or potentially resectable metastases)

- 3.3.1. Recommendations
  - A chemotherapy regimen with a high response rate (objective responses as per RECIST1.1 criteria) should be performed in order to allow secondary resection [11]: triplet chemotherapy ± targeted therapy or doublet chemotherapy ± targeted therapy (anti-EGFR are preferred in RAS wild-type tumors) [17,18]. Resectability should be reassessed after 4–6 cycles (expert agreement).
  - BRAF V600E mutation is not predictive of resistance to anti-EGFR but provides a poor prognosis. Treatment intensification is indicated (triplet chemotherapy plus bevacizumab is recommended if possible) (recommendation: grade B).
  - Recommendations regarding initially unresectable metastases showing response to chemotherapy for potential secondary resection:
    - Surgery should be performed as soon as the metastases become resectable, with a maximum of 4 months of chemotherapy;
    - Wait 4–6 weeks after chemotherapy before surgery [19,20].
  - Hepatic intra-arterial chemotherapy (HIA) has shown high response rates in phase II trials (HIA oxaliplatin + IV chemotherapy LV5FU2 ± targeted therapy) and may be considered as an alternative to IV chemotherapy alone (recommendation: grade C) or as a salvage treatment (expert agreement).
  - For patients with resection of metastases: • A total of 6 months of peri-operative chemotherapy is recommended (expert agreement).
  - No evidence in the literature supports the post-operative continuation of targeted therapy when previously used with the pre-operative regimen (expert agreement).
- 3.3.2. Options
  - Pre-operative bevacizumab treatment must be stopped at least 5–6 weeks before surgery (expert consensus). There is no evidence supporting targeted therapy continuation following resection surgery (expert agreement).
  - FOLFIRI (or FOLFOX) + cetuximab/panitumumab (RAS WT) [21–27] (recommendation: grade B)
  - FOLFOXIRI or FOLFIRINOX [28–32] + bevacizumab (recommendation: grade B) in patients with few comorbidities. This regimen is preferred for patients with BRAF-mutated tumors.
  - FOLFIRI or FOLFOX (XELOX) + bevacizumab [33–38] (recommendation: grade C)
  - FOLFOXIRI (or FOLFIRINOX) + cetuximab/panitumumab (RAS WT) [39,40] (recommendation: grade C)
  - FOLFOX 4 simplified or FOLFIRI [41–43] (recommendation: grade C)
  - HIA with oxaliplatin + LV5FU2 IV ± targeted therapy [44] (recommendation: grade C) for liver metastases only and in specialized centres.
- 3.4. Unresectable metastases Unresectability is defined by the MDT, with a focus on: comorbidities impairing the surgical procedure; - profile of the metastatic disease (site, number and lymph nodes involvement).

- Palliative chemotherapy aims at maintaining patients' quality of life and prolonging survival (recommendation: grade B).
- Concerning chemotherapy there are two main options:
  - up-front polychemotherapy (doublet or triplet ± targeted therapy)
  - monotherapy (LV5FU2 or capecitabin ± targeted therapy)
- Response assessment is based on the same radiological technique, after 2–3 months of therapy (CT-scan is the gold-standard)
  - if major response: surgery should be discussed
  - if response or stability: chemotherapy is continued or paused until new progression; with a reassessment every 2 months. In case of initial doublet or triplet chemotherapy, maintenance therapy may be proposed. A major response may justify a break in chemotherapy (recommendation: grade C) [51,52]. 5FU/capecitabin is the best maintenance treatment option ± combined with bevacizumab (recommendation: grade B). During maintenance therapy or chemotherapy break, a stable response does not justify resuming induction chemotherapy. In case of progression after maintenance/chemotherapy break, chemotherapy ± targeted therapy that initially induced disease control may be re-introduced.
- If targeted therapy is used:
  - The choice of targeted therapy for first-line treatment is based on RAS, BRAF and MSI status.
  - Right versus left colon cancer: studies have shown that cancer sidedness is a prognosis factor regardless of mutational status in mCRC, with poor prognosis for right-sided colon cancers [53,54]. Current data on the impact of tumor side (right/left colon) on therapeutic options suggest that left-sided colon cancer could be a predictor of EGFRi efficacy, and conversely, right-sided colon cancer is rather a predictor of bevacizumab efficacy [55–57]. The level of evidence remains too weak however to use tumor site as a main criterion to select the targeted therapy (EGFRi vs VEGFi) (expert agreement).
- 3.4.1. Recommendations for patients with non life threatening metastases, BRAF wild-type tumor, low tumor load and good performance status
  - Treatment escalation starting with mono-chemotherapy (5FU/capecitabin) ± bevacizumab. Response is evaluated every 2 months. In case of progression, subsequent lines of treatment are proposed (recommendation: grade A).
  - Polychemotherapy ± targeted therapy to facilitate chemotherapy break (recommendation: grade A), or maintenance chemotherapy with 5FU/capecitabin ± bevacizumab (recommendation: grade B) (Optimox 1 or CAIRO 3 strategies) [51,52].
- 3.4.2. Options for patients with non life threatening metastases, BRAF wild-type tumor, low tumor load and good performance status
  - In case of an objective response or stability after 4–6 months of chemotherapy: chemotherapy break should be discussed with tumor reassessment every 2 months until progression [58–61]. Predictive factors of slow progression during chemotherapy break or maintenance therapy are:
    - partial or complete response, normal LDH and alkaline phosphatases, WHO performance status 0–1, initial normal platelet count, one or two metastatic sites, normalization or high decrease of CEA [60,62] (recommendation: grade C).

- MSI tumors: anti-PD-1 or anti-PDL-1 treatment should be considered in a clinical trial pending marketing authorization (expert agreement).
- BRAF mutation: chemotherapy intensification with triplet ± targeted therapy, preferably bevacizumab (expert agreement) [63,39].
- 3.4.3. Recommendations for patients with life threatening metastases, BRAF mutated tumor, rapid tumor growth, high tumor load and/or poor performance status (WHO 2) due to tumor aggressiveness
  - High-response doublet or triplet therapy ± targeted therapy is recommended, according to performance status and comorbidities (expert agreement).
- 3.4.4. Options for patients with life threatening metastases, BRAF mutated tumor, fast tumor progression, high tumor load and/or poor performance status (WHO 2) due to tumor aggressiveness
  - Doublet ± cetuximab or panitumumab (RAS WT) (recommendation: grade B)
  - Triplet (FOLFOXIRI or FOLFOXIRINOX) ± bevacizumab (recommendation: grade B)
  - BRAF mutation: triplet ± bevacizumab (grade B) or triplet ± antiEGFR (cetuximab or panitumumab) (recommendation: grade C) [63,39]
  - Doublet ± bevacizumab (recommendation: grade C) • Triplet + cetuximab or panitumumab (RAS WT) (expert agreement)
- 3.4.5. Recommendations for patients with non life threatening unresectable metastases, aged, frailed, with severe comorbidity-related and/or with poor performance status (WHO 2)
  - Mono-chemotherapy (5FU/capecitabin) ± bevacizumab is recommended (recommendation: grade A) or monochemotherapy ± EGFRi if RAS WT (expert agreement) [64]. Doublet ± EGFRi if RAS WT or bevacizumab with adjusted cytotoxic chemotherapy dosage (and/or 5FU bolus suppression) can be considered.
- 3.4.6. Options for patients with non life threatening unresectable metastases, aged, frailed, with severe comorbidity-related and/or with poor performance status (WHO 2)
  - 5FU/capecitabin ± bevacizumab (recommendation: grade A)
  - Doublet chemotherapy ± cetuximab or panitumumab (RAS WT) (recommendation: grade B)
  - Doublet chemotherapy ± bevacizumab (recommendation: grade C)

---

### **Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party, 2017[3].**

Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

These draft clinical practice guidelines are a revision and update of the 2005 Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. The guideline was originally developed in 1999.

The guideline project commenced in December 2014, and in June 2015 the National Health and Medical Research Council (NHMRC) agreed to consider approving the guideline, provided it was developed according to NHMRC procedures and requirements.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu: Verbindungen sind nicht immer ersichtlich;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft teilweise zu: Gültigkeit der LL bis Oktober 2022.

### Recherche/Suchzeitraum:

- cut-off date of 31 August 2016

### LoE/ GOR

NHMRC APPROVED RECOMMENDATION TYPES AND DEFINITIONS	
TYPE OF RECOMMENDATION	DEFINITION
<b>Evidence-based recommendation</b>	A recommendation formulated after a systematic review of the evidence, indicating supporting references
<b>Consensus-based recommendation</b>	A recommendation formulated in the absence of quality evidence, after a systematic review of the evidence was conducted and failed to identify admissible evidence on the clinical question
<b>Practice point</b>	A recommendation on a subject that is outside the scope of the search strategy for the systematic review, based on expert opinion and formulated by a consensus process

**SOURCE:** National Health and Medical Research Council. Procedures and requirements for meeting the NHMRC standard for clinical practice guidelines. Melbourne: National Health and Medical Research Council, 2011

EVIDENCE-BASED RECOMMENDATION GRADES	
GRADE OF RECOMMENDATION	DESCRIPTION
<b>A</b>	Body of evidence can be trusted to guide practice
<b>B</b>	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
<b>C</b>	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
<b>D</b>	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

**SOURCE:** National Health and Medical Research Council. NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2009. Available from: [https://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/file/guidelines/developers/nhmrc\\_levels\\_grades\\_evidence\\_120423.pdf](https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/guidelines/developers/nhmrc_levels_grades_evidence_120423.pdf).

Sonstige methodische Hinweise

- Last updated: February 2018

**Management non-resectable locally recurrence disease and metastatic disease**

Liver-directed therapies for patients with incurable metastatic colorectal cancer

Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with non-resectable liver metastases of colorectal cancer, liver-directed therapies (selective internal radiation treatment, radiofrequency ablation, hepatic arterial infusion of chemotherapy agents or transarterial chemoembolisation) can be considered in centres with expertise in the specific technique after multidisciplinary team discussion, or in the context of a clinical trial.	<b>D</b>

Consensus-based recommendation?
In patients with non-resectable liver metastases only (or oligometastatic disease) liver directed techniques can be considered by the MDT based on local experience, patient preference and tumour characteristics. Treating clinicians should have an in-depth discussion with every patient regarding technical complexity, potential outcomes and complications in addition to other therapies available for that patient.

Practice point?
All patients with metastatic colorectal cancer should be discussed at a multidisciplinary team meeting with clinicians who have expertise in management of metastatic colorectal cancer.

Practice point?
For patients who could be considered surgical candidates if their metastases were smaller, we suggest initial systemic chemotherapy followed by re-evaluation for surgery.

Practice point?
Wherever possible, patients considering liver-directed therapies should be enrolled into clinical trials examining these treatments in comparison to standard therapies.

Practice point?
SIRT in combination with systemic chemotherapy can be used to prolong the time to liver progression but not improve colorectal cancer survival with most evidence currently in the chemo-refractory patients. At present there is insufficient data to recommend SIRT in the first line setting for patients with non-resectable mCRC.

Considerations in making these recommendations

There is only limited evidence to suggest that liver-directed therapies (selective internal radiation treatment, radiofrequency ablation, hepatic arterial infusion of chemotherapy agents or

transarterial chemoembolisation) improve response rates, survival times, resection rates or quality of life in patients with non-resectable liver metastatic colorectal cancer.

### Management of synchronous primary colorectal cancer with unresectable metastatic disease

#### Practice point?

For patients with unresectable metastatic rectal cancer with symptomatic primary tumour, irradiation (+/- chemotherapy) of the primary tumour should be considered after multidisciplinary discussion in order to obtain optimal symptom control and reduce patient morbidity.

## **The role of systemic therapies in non-resectable metastatic disease**

### Molecular pathology and biomarkers – implications for systemic therapy

#### RAS mutation testing

#### Practice point?

RAS testing should be carried out on all patients at the time of diagnosis of metastatic colorectal cancer.

#### Practice point?

RAS mutational status is a negative predictive biomarker for therapeutic choices involving EGFR antibody therapies in metastatic colorectal cancer.

#### Practice point?

Cetuximab and panitumumab should only be considered for the treatment of patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer.

#### BRAF mutation testing

#### Practice point?

The BRAF mutation status should ideally be performed at the time of diagnosis of metastatic colorectal cancer, as this represents a distinct biologic subtype.

#### Practice point?

The presence of a BRAF mutation in metastatic colorectal cancer is considered a poor prognostic marker.

#### Practice point?

BRAF mutation status in combination with testing for DNA mismatch repair deficiency can assist in the identification of a germline versus somatic cause of DNA mismatch repair deficiency.

#### Practice point?

The preponderance of the available evidence is that response to EGFR-targeted agents is less likely in patients whose tumours harbour a BRAF mutation.

#### Practice point?

Metastatic colorectal cancer patients with a BRAF mutation should be considered for a clinical trial where available or triplet chemotherapy if suitable.

## Microsatellite instability (MSI) testing

### Practice point?

MSI testing in the metastatic setting can be useful to help identify patients who require referral for further genetic testing and counselling.

### Practice point?

BRAF V600 mutational analysis should be done in conjunction with MSI testing for prognostic stratification.

### Practice point?

MSI testing may be a predictive marker for the use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer.

## Emerging biomarkers

### Practice point?

Emerging biomarkers are not recommended for routine patient management outside of the clinical trial setting.

## Left-sided versus right-sided tumours

### Practice point?

The location of the primary tumour is a strong prognostic factor. Patients with left sided primary tumours have a favourable outcome compared with those with right sided tumours regardless of treatment type received.

### Practice point?

Left sided colorectal cancer should be considered for initial doublet chemotherapy and anti-EGFR therapy where appropriate. Alternate options remain appropriate based on patient preference and comorbidity.

### Practice point?

Right sided colorectal cancer should be considered for initial doublet chemotherapy plus or minus anti-VEGF. There may be a role for initial chemotherapy with anti-EGFR in right sided colon cancer where the aim of treatment is down staging for resection given the improved response with anti-EGFR. However, this should be done with caution given the lack of benefit on overall survival or progression free survival.

### Practice point?

Sequential use of all available therapies should continue to be utilised in patients with colorectal cancer regardless of the side of the primary tumour, provided it is appropriate for the individual patient.

### Practice point?

Future trials for colon cancer should stratify patients by 'sidedness,' to better understand this issue.



## The role of systemic therapies in non-resectable metastatic disease

### Systemic chemotherapy treatment options for first-line treatment

#### For patients who are candidates for intensive chemotherapy

##### Practice point?

For patients who are able to tolerate it, combination chemotherapy with a doublet (FOLFOX, XELOX [CAPOX], or FOLFIRI) rather than a single agent sequential therapy for initial treatment of metastatic colorectal cancer, is preferred.

#### For patients who are not candidates for intensive chemotherapy

##### Practice point?

Patient comorbidities, ECOG performance status, and location and burden of metastatic disease should be considered in treatment decisions.

##### Practice point?

For patients who are medically unfit with poor performance status, a supportive care approach may be appropriate.

##### Practice point?

In patients with poor performance status or significant comorbidities palliative treatment with single agent fluoropyrimidine (with or without bevacizumab) may be preferred to doublet chemotherapy. Fluoropyrimidine-based therapy alone (or in combination with bevacizumab) can be considered in patients with low-volume unresectable disease.

### Practice point?

Biological agents targeting EGFR or VEGF in combination with chemotherapy are recommended in the first-line treatment of most patients unless contraindicated.

### Practice point?

EGFR antibodies should:

- be used in patients with RAS wild-type tumours
- be used in combination with FOLFIRI or FOLFOX
- not be combined with capecitabine-based and bolus 5FU-based regimen.

### Practice point?

Patients with left sided colorectal cancer should be considered for initial doublet chemotherapy and anti-EGFR therapy where appropriate. Alternate options remain appropriate based on patient preference and comorbidity. [See left vs. right section](#)

### Practice point?

EGFR antibodies may be less efficacious in patients with BRAF mutations.

### Practice point?

VEGF antibody (bevacizumab):

- should be used in combination with cytotoxic doublets including FOLFOX, XELOX and FOLFIRI
- can be used in combination with the triplet cytotoxic regimen FOLFOXIRI in select fit patients where tumour shrinkage is the goal, and potentially in fit patients with a BRAF mutation
- can be used in combination with fluoropyrimidine monotherapy in less fit patients unlikely to be suitable for a doublet cytotoxic regimen.

### Practice point?

Patients with right sided colorectal cancer should be considered for initial doublet chemotherapy plus or minus anti-VEGF. [See left vs. right section](#)

---

## Salvatore L et al., 2017 [15].

*Italian Medical Oncology Association (AIOM)*

Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM)

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Italian Medical Oncology Association (AIOM) has developed evidence-based recommendations to help oncologists and all professionals involved in the management of patients with metastatic colorectal cancer in their daily clinical practice.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft teilweise zu: Involvierung von Patientenvertretern nicht ersichtlich;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft teilweise zu: Unspezifische Angaben;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu: Unspezifische Angaben, Suchzeitraum und –begriffe nicht ersichtlich;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft nicht zu: Angaben fehlen.

### Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic review of the literature was carried out and every 2 months conference calls between authors were held. During the final consensus meeting, a preliminary report was prepared and sent to reviewers for peer review.

### LoE/GoR

- Each recommendation has been made based on the guidelines prescribed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- The quality of evidences according to SIGN reflects both the type of studies that have been considered, as outlined in table 2, and the clinical applicability of results.

### LoE

<b>Table 2</b> Evidence levels according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network	<b>Table 3</b> Quality of evidences according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network
1 Meta-analyses and systematic reviews of randomised clinical trials	A At least one meta-analysis, systematic review or randomised clinical trial classified as 1++ and directly applicable to the target population
1++ Very low risk of bias	Studies classified as 1+ and directly applicable to the target population
1+ Low risk of bias	B Studies classified as 2++ and directly applicable to the target population
1- High risk of bias	Evidences from studies classified as 1++ or 1+, but not directly applicable to the target population
2 Systematic reviews of cohort or case and control studies	C Studies classified as 2+ and directly applicable to the target population
2++ Very low risk of bias and high probability of a causal relationship	Evidences from studies classified as 2++, but not directly applicable to the target population
2+ Low risk of bias and moderate probability of a causal relationship	D Evidence level 3 or 4
2- High risk of bias and significant risk that the relationship is not causal	Evidences from studies classified as 2+, but not directly applicable to the target population
3 Non-analytical studies, such as case reports and case series	
4 Expert opinion	

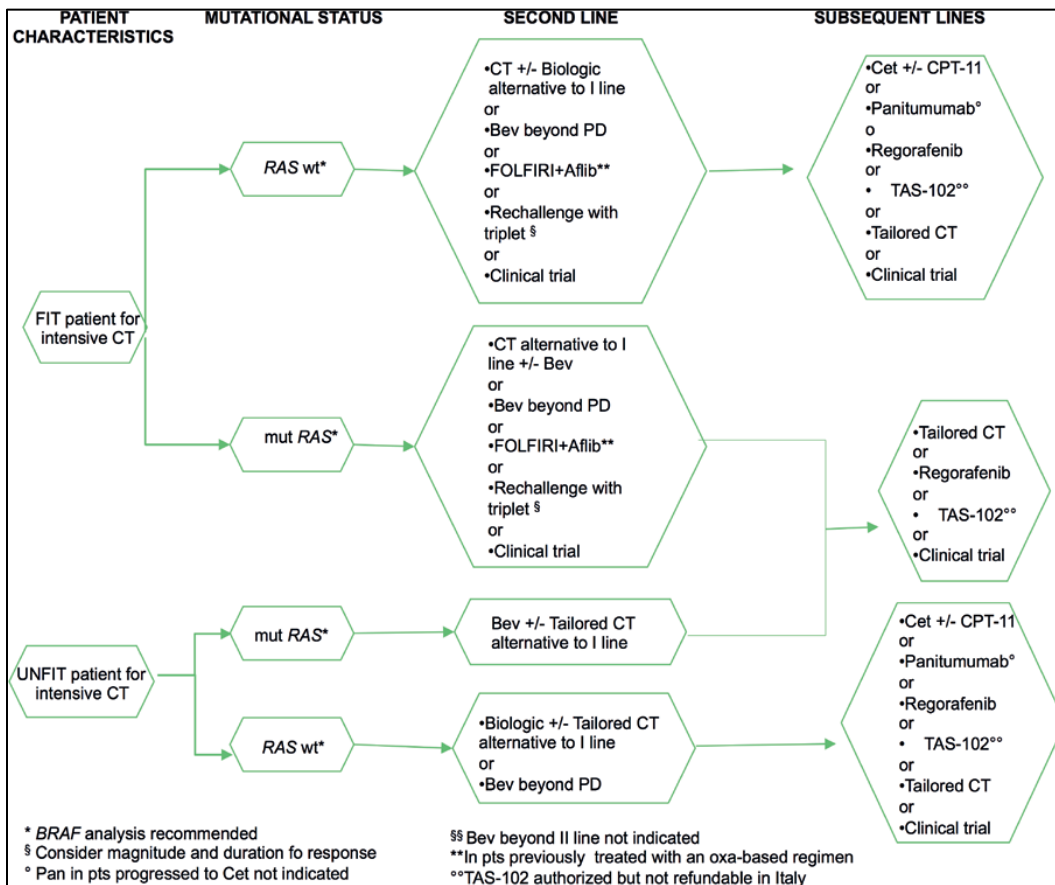
## GoR

Table 4 Strength of recommendation	
Strength of recommendation	Meaning
Strong for	The intervention should be considered as the first treatment option (benefits are higher than risks)
Conditional for	The intervention can be considered as a possible treatment option (not sure that benefits are higher than risks)
Conditional against	The intervention should not be considered as the first treatment option; it could be considered in selected cases after discussion with the patient (not sure that risks are higher than benefits)
Strong against	The intervention should not be considered as a possible treatment option (risks are higher than benefits)

## Empfehlungen

### Molecular Biology

CRCs are characterised by a number of molecular alterations that may combine to determine malignant transformation. Notably, around 80% of CRCs are sporadic, while 15%–20% are familial and 5% are considered genetic or linked to specific genetic syndromes. In the carcinogenic process, three different pathways have been recognised: (1) microsatellite instability, (2) chromosomal instability and (3) DNA methylation. In particular, abnormal hypermethylation has been detected in a significant percentage of CRC patients, and around 20% of CRCs have a methylated phenotype that corresponds to CpG island methylator phenotype (CIMP)-high. KRAS and NRAS mutations are predictive of resistance to anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) drugs. Therefore, mutational analysis of RAS genes is mandatory whenever treatment with an anti-EGFR monoclonal antibody is indicated. In particular, KRAS gene mutations are reported in at least 40% of CRCs. Controversial data are reported regarding the prognostic value of KRAS mutations, and some studies suggest a negative prognostic value for the p.G12V KRAS mutation. The mutational analysis of KRAS and NRAS genes must cover at least codons 12, 13, 59, 61, 117 and 146 of both genes and can be performed either on primary or on metastatic tumour tissue. [5, 6] The use of circulating tumour DNA for RAS analysis is not routinely recommended, but it could be an option when adequate tissue for molecular testing is not available. AIOM, in collaboration with the Italian Society of Pathology and Cytology (SIAPEC), has implemented a quality control programme for laboratories that perform the RAS mutation test. [7] The list of certified laboratories is published in the websites of these two scientific societies. Although the evidence of BRAF V600E mutation as a predictive factor for resistance to anti-EGFR drugs has not been definitely ascertained, its analysis is recommended owing to its strong negative prognostic value. [8] Analysis of mutations in mismatch repair genes is not currently recommended in clinical practice (at the moment it is recommended for genetic counselling), although it could help in selecting patients to be enrolled in specific clinical trials evaluating immunotherapy.<sup>9</sup> While a number of studies have suggested that PIK3CA and PTEN mutations may be linked to resistance to EGFR-inhibitors, PI3KCA and PTEN analyses are not currently recommended in clinical practice.



**Figure 1** Algorithms for the management of metastatic colorectal cancer, subsequent lines. 5-FU, 5-fluorouracil; Aflib, aflibercept; Bev, bevacizumab; Cape, capecitabine; Cet, cetuximab; CT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, 5-fluorouracil+ledefolin+irinotecan; FOLFIRI, folinic acid, 5-FU and irinotecan; FOLFOX, folinic acid, 5-FU and oxaliplatin; LV, ledefolin; mut, mutant; PD, progressive disease; PS, performance status; pts, patients; RT, radiotherapy; wt, wild type; XELOX, capecitabine+oxaliplatin.



Table 6 Metastatic colorectal cancer treatment: SIGN recommendations		
Quality of evidences(SIGN)	Recommendation	Strength of recommendation
C	<i>RAS</i> status must be evaluated for the decision of treatment strategy for metastatic disease. <sup>18</sup>	Strong for
D*	<i>BRAF</i> status should be evaluated for the decision of treatment strategy for metastatic disease.	Conditional for
A	The combination of 5-fluorouracil (continuous infusion is preferable) and oxaliplatin and/or irinotecan must be used in patients deemed fit for a combination treatment (the combination with anti-VEGF or anti-EGFR monoclonal antibodies is preferable). For unfit patients the option is fluoropyrimidine±bevacizumab. <sup>10-15 19-22 44-50</sup>	Strong for
A	Capecitabine can substitute for monotherapy with 5-fluorouracil+folinic acid. When a monotherapy is indicated, capecitabine is the first option, preferably with bevacizumab. <sup>10 50</sup>	Strong for
A	Capecitabine can be used in combination with oxaliplatin. <sup>51-53</sup> Capecitabine plus irinotecan, due to increased toxicity, should be used only if there are contraindications to infusional 5-fluorouracil. <sup>54 55</sup>	Strong for
A	If no contraindications, bevacizumab can be used in combination with first-line chemotherapy. <sup>10-15 49 50</sup>	Strong for
A	If no contraindications, bevacizumab can be used in combination with second-line chemotherapy in patients not treated with bevacizumab as first-line treatment. <sup>30</sup>	Strong for
B	Bevacizumab beyond progression in combination with chemotherapy can be a treatment option. <sup>28 29</sup>	Conditional for
A	A second-line treatment must be always considered in fit patients. A third- and fourth-line treatment can be considered in several cases. <sup>56 57</sup>	Strong for
A	Cetuximab can be used in <i>RAS</i> wild-type patients in combination with irinotecan-based regimens (irrespective of treatment line) or as monotherapy in advanced lines. <sup>19 36</sup>	Strong for
B	Cetuximab can be associated with first-line oxaliplatin-based treatment. In this case, continuous infusion of 5-fluorouracil without bolus is preferable. <sup>21 23 24</sup>	Strong for
A	Panitumumab (anti-EGFR) can be used as monotherapy in advanced lines, in <i>RAS</i> wild-type patients not previously treated with cetuximab or after a severe infusion reaction to cetuximab. <sup>37</sup>	Strong for
A	In <i>RAS</i> wild-type patients, panitumumab can be used in combination with first-line FOLFOX or FOLFIRI, <sup>20 22</sup> and with second-line FOLFIRI. <sup>33</sup>	Strong for
A	The combination of aflibercept with second-line FOLFIRI in patients previously treated with an oxaliplatin-based treatment (with or without a biological drug) can be an option. <sup>31</sup>	Conditional for
B	A sequential and less toxic strategy can be considered in case of indolent disease. <sup>44 45</sup>	Conditional for
B	FOLFOXIRI plus bevacizumab should be considered as first-line treatment in <i>BRAF</i> mutated and fit patients. <sup>58</sup>	Strong for
B	To reduce treatment-related toxicity a 'stop-and-go' strategy or a less intensive treatment can be considered. <sup>59-61</sup>	Conditional for
B	In patients pretreated or not considered candidates for all the available drugs, regorafenib can be an option. <sup>38</sup> TAS-102 could be a further option in this setting. <sup>‡39</sup>	Conditional for

\*Panel opinion.

‡At the moment authorised but not refundable in Italy.

EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan; FOLFOX, folinic acid, 5-fluorouracil and oxaliplatin; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Table 7 mCRC treatment: GRADE recommendations		
Quality of evidences (GRADE)	Recommendation	Strength of clinical recommendation
Very low	Starting a treatment for metastatic disease at the time of diagnosis, also without disease-related symptoms, is recommended. A wait-and-see period might be considered in well-selected cases (elderly, comorbidities, minimal tumour load) after an adequate evaluation of risks/benefits. <sup>62 63</sup>	Strong for
Moderate	A maintenance treatment with bevacizumab±fluoropyrimidine can be considered in patients with mCRC after a first-line treatment with bevacizumab, after an adequate evaluation of risks/benefits and patient's motivation. <sup>16 17</sup>	Conditional for

GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; mCRC, metastatic colorectal cancer.

Table 8 Evaluation of elderly patients: SIGN recommendations		
Quality of evidences (SIGN)	Recommendation	Strength of recommendation
D	Functional evaluation, before treatment, is recommended. Prescreening with a fast test (G8 test) helps the individuation of patients for evaluation according to CGA. <sup>64</sup>	Strong for

CGA, comprehensive geriatric assessment; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

#### Referenzen:

- Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217–9.
- Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011;104:1020–6.
- AIOM. Contatta la segreteria. <http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/tavoli+di+lavoro/Tavolo+di+Lavoro+AIOM+-+SIAPEC/1,604,1>.
- Souglakos J, Phillips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:465–72.
- Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077–85.
- Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609–18.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9.
- Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al; Investigators of the BRITe study. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRITe observational cohort study. *Oncologist* 2009;14:862–70.
- Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al; First BEAT investigators. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842–7.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697–705.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–71.
- Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:65–72.
- Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al; MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103–14.
- Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755–62.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706–13.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
- Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143–52.

45. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135–42.
46. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
47. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311–19.
48. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249:420–5.
49. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502–8.
50. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706–12.
51. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084–91.
52. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4224–30.
53. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006–12.
54. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779–86.
55. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J, Randomized BJ. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2008;26:689–90.
56. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.
57. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005;23:9441–2.
58. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:57–63.
59. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394–400.
60. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727–33.
61. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer* 2013;49:3813–20.
62. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal Cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904–11.
63. Price TJ, Townsend AR, Beeke C, et al. "Watchful waiting" for metastatic colorectal cancer antediluvian or an option to be considered again? *Asia Pac JCO* 2012;8:10–13.
64. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015;26:288–300.



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)  
am 26.06.2020

#	Suchfrage
1	[mh "colorectal neoplasms"]
2	(colon OR colorectal OR rectal):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jun 2015 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.06.2020

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms/therapy[majr]
2	colon[tiab] OR colorectal[tiab] OR rectal[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	#2 AND #3
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #5
7	neoplasm metastasis[mh] OR advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR unresectab*[tiab]
8	#6 AND #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR

	meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
10	(#9) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.06.2020

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms[majr]
2	colon[ti] OR colorectal[ti] OR rectal[ti]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Metastatic colorectal cancer [online]. 04.2020. Edmonton (CAN): AHS; 2020. [Zugriff: 29.06.2020]. (Clinical practice guideline, Version 11; Band GI-003). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.
2. **Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, Graeven U, Holch JW, Schmiegel W, et al.** Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2019;106:37-44.
3. **Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer [online]. 27.10.2018. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 29.06.2020]. URL: [https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal\\_cancer/Colorectal\\_Cancer\\_in\\_Australia](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Colorectal_Cancer_in_Australia).
4. **Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(6):Cd007047. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007047.pub2>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom) vom 13. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 06.01..2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4481/2020-10-01\\_AM-RL-XII\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-535\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4481/2020-10-01_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-535_BAnz.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Februar 2017 / 5. Juli 2018 - Trifluridin/Tipiracil [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 29.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-258/2018-07-05\\_Geltende-Fassung\\_Trifluridin\\_Tipiracil\\_D-252.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-258/2018-07-05_Geltende-Fassung_Trifluridin_Tipiracil_D-252.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 – Regorafenib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 29.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-195/2016-03-17\\_Geltende-Fassung\\_Regorafenib\\_D-189.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-195/2016-03-17_Geltende-Fassung_Regorafenib_D-189.pdf).
8. **Jiang W, Yu Q, Ning R, Zhao W, Wei C.** Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type RAS metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:4271-4281.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Kolorektales Karzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registrierungsnummer 021-007OL. 01.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 29.06.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales\\_Karzinom/Version\\_2/L\\_KRK\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/L_KRK_Langversion_2.1.pdf).

10. **Li R, Liang M, Liang X, Yang L, Su M, Lai KP.** Chemotherapeutic effectiveness of combining cetuximab for metastatic colorectal cancer treatment: a system review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:868.
11. **Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, et al.** Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;118:54-62.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Colorectal cancer [online]. London (GBR): NICE; 2020. [Zugriff: 29.06.2020]. (NICE guideline; Band NG151). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/>.
13. **Ottaiano A, De Stefano A, Capozzi M, Nappi A, De Divitiis C, Romano C, et al.** First Biologic Drug in the Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Anti-EGFR or Bevacizumab? Results From a Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2018;9:441.
14. **Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al.** Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2019;51(10):1357-1363.
15. **Salvatore L, Aprile G, Arnoldi E, Aschele C, Carnaghi C, Cosimelli M, et al.** Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *ESMO Open* 2017;2(1):e000147.
16. **Sun H, Li Y, Su Y, Wu X, Zhou X, Han J, et al.** Efficacy and safety of anti-EGFR monoclonal antibodies combined with different chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *J Evid Based Med* 2019;12(4):300-312.
17. **Van Helden EJ, Menke-van der Houven van Oordt CW, Heymans MW, Ket JCF, van den Oord R, Verheul HMW.** Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36(2):395-406.
18. **Zheng B, Wang X, Wei M, Wang Q, Li J, Bi L, et al.** First-line cetuximab versus bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):280.

## Anhang

**Tabelle 10: Randomisierte Studien zur Erstlinientherapie mit FOLFOXIRI bei unselektierten Patienten**

Studie	Regime	N Patienten	ORR (%)	OR (P-Wert)	PFS (Mo)	HR PFS (P-Wert)	OS (Mo)	HR OS (P-Wert)
Falcone [1128]	FOLFOXIRI	122	66*	na	9.8	0.63	22.6	0.70
	FOLFIRI	122	41*	(0.0002)	6.9	(0.0006)	16.7	(0.032)
Souglakos [1127]	FOLFOXIRI	137	43	na	8.4*	na	21.5	
	FOLFIRI	146	33.6	(0.168)	6.9*	(0.17)	19.5	(0.337)
Loupakis [1112]	FOLFOXIRI + Bev	252	65.1	1.64	12.1	0.75	29.8 <sup>§</sup>	0.80 <sup>§</sup>
Cremolini [1111]	FOLFIRI + Bev	256	53.1	(0.006)	9.7	(0.003)	25.8 <sup>§</sup>	(0.03) <sup>§</sup>

Legende: \*intention to treat analyse; \*median time to progression; na, nicht verfügbar; <sup>§</sup>Cremolini et al. 2015

**Tabelle 11: Randomisierte Studien zur Erstlinientherapie mit anti-EGFR Substanzen bei RAS-wt Patienten**

Studie	Regime	N Patienten	ORR (%)	OR (P-Wert)	PFS (Mo)	HR PFS (P-Wert)	OS (Mo)	HR OS (P-Wert)
CRYSTAL [1044]	FOLFIRI + Cet	178	66.3	3.11	11.4	0.56	28.4	0.69
	FOLFIRI	189	38.6	(<0.001)	8.4	(<0.001)	20.2	(0.0024)
OPUS [1047]	FOLFOX + Cet	38	58	3.33	12	0.53	19.8	0.94
	FOLFOX	49	29	(0.0084)	5.8	(0.0615)	17.8	(0.80)
PRIME [1043]	FOLFOX + Pani	259	60	NR	10.1	0.72	26.0	0.78
	FOLFOX	253	47	(0.003)	7.9	(0.004)	20.2	(0.04)
COIN# [1131]	FU/LV or Cape + Ox	367	57		8.6	0.96	17.9	1.04
	FU/LV or Cape* + Ox + Cet	362	64	(0.049)	8.6	(0.60)	17.0	(0.67)
NORDIC# [1058]	FLOX	97	47	0.96	8.7	1.07	22.0	1.14
	FLOX + Cet	97	46	(0.89)	7.9	(0.66)	20.1	(0.48)
FIRE-3 [1132]	FOLFIRI + Cet	199	65.3	1.33	10.3	0.97	33.1	0.697
	FOLFIRI + Bev	201	58.7	(0.18)	10.2	(0.77)	25.0	(0.0059)
GALGB 80405 [1133]	FOLFOX/ FOLFIRI + Cet	270	68.6	1.75	11.4	1.1	32.0	0.9
	FOLFOX/ FOLFIRI + Bev	256	53.8	(<0.01)	11.3	(0.31)	31.2	(0.40)
PEAK [1109]	FOLFOX + Pani	88	63.6	NR	13.0	0.65	41.3	0.63
	FOLFOX + Bev	82	60.5		9.5	(0.029)	28.9	0.058

Legende: \*67% Cape-based therapy; \*patients with KRAS wild-type tumors; Cet, Cetuximab; Pani, Panitumumab; Bev, Bevacizumab; Cape, Capecitabin; OR, Odds Ratio; ORR, objektive Responserate; PFS, progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben;

**Tabelle 12: Zusammenfassung der Meta-Analysen zu anti-EGFR Substanzen - OS**

OS (KRAS wt)	Studien	HR	(95% CI)	p
CT +/- anti EGFR alle	Douillard, Maughan, Tveit, van Cutsem, Ye [1134], [1131], [1058], [1135], [1136]	0.89	0.80-0.98	0.02
CT +/- anti-EGFR (keine Bolus- oder oralen Regime)*	Douillard, van Cutsem, Ye [1134], [1135], [1136]	0.79	0.69-0.90	0.0003

\* ohne Tveit (Bolus 5-FU ), ohne Maughan (orale Fluoropyrimidine)

**Tabelle 13 Zusammenfassung der Meta-Analysen zu anti-EGFR Substanzen - PFS**

PFS (KRAS wt)	Studien	HR	(95% CI)	p
CT +/- anti EGFR alle	Bokemeyer, Douillard, Maughan, Tveit, van Cutsem, Ye [1137] [1134], [1131], [1058], [1135], [1136]	0.83	0.76-0.91	0.0001
CT +/- anti-EGFR (keine Bolus- oder oralen Regime)*	Bokemeyer, Douillard, van Cutsem, Ye [1137], [1134], [1135], [1136]	0.72	0.63-0.82	<0.00001

\* ohne Tveit, 2012 (Bolus 5-FU ), ohne Maughan, 2011 (orale Fluoropyrimidine)

**Tabelle 14: Randomisierte Studien zur Erstlinientherapie mit Bevacizumab bei unselektierten Patienten**

Studie	Regime	N Pat.	ORR (%)	OR (P-Wert)	PFS (Mo)	HR PFS (P)	OS (Mo)	HR OS (P-Wert)
Hurwitz (Phase III) [1138]	IFL + Bev	402	44.8		10.6	0.54	20.3	0.66
	IFL	411	34.8	(0.004)	6.2	(<0.001)	15.6	(<0.001)
Stathopoulos (Phase III) [1139]	IFL + Bev	114	36.8		NR	NR	22	1.05
	Bev	108	35.2	(n.s.)			25	(0.139)
ARTIST (Phase III) [1140]	mIFL + Bev	142	35.3		8.3	0.44	18.7	0.62
	mIFL	72	17.2	(0.013)	4.2	(<0.001)	13.4	(0.014)
N016966 (Phase III) [1141]	FOLFOX/XELO X + Bev	699	47	0.90	9.4	0.83	21.3	0.89
	FOLFOX/XELO X	701	49	(0.31)	8.0	(0.0023)	19.9	(0.077)
ITACa (Phase III) [1142]	FOLFOX4/ FOLFIRI + Bev	176	50.6		9.6	0.86	20.8	1.13
	FOLFOX4/ FOLFIRI	194	50	(0.865)	8.4	(0.182)	21.3	(0.317)
Kabbinavar (Phase II) 2003 [1143]	5-FU/LV	36	17		5.2		13.8	
	5-FU/LV + Bev 5 mg/kg	35	40		9.0		21.5	
	5-FU/LV + Bev 10 mg/kg	33	24		7.2		16.1	
Kabbinavar (Phase II) 2005 [1125]	FU/LV + Bev	104	26.0		9.2	0.50	16.6	0.79
	FU/LV	105	15.2	(0.055)	5,5	(0.0002)	12.9	(0.16)
AVEX (Phase III) [1126]	Cape + Bev	140	19		9.1	0.53	20.7	0.79
	Cape	140	10	(0.04)	5.1	(<0.0001)	16.8	(0.18)
MAX (Phase III) [1144]	Cape + Bev	157	38.1	NR	8.5	0.62	NR	0.88
	Cape	156	30.3	(0.16)	5.7	(<0.001)		(0.314)

Legende: Cape, Capecitabin; Bev, Bevacizumab; OR, Odds Ratio; ORR, objektive Responderate; PFS, progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben

**Tabelle 15: Zusammenfassung der Meta-Analysen zu Bevacizumab - OS**

OS	Studien	HR	(95% CI)	p
CT +/- Bevacizumab (alle verfügbaren Studien)	Hurwitz, Guan, Kabbinavar, Passardi, Saltz, Tebbutt, Cunningham [1138], [1140], [1125], [1142], [1141], [1144], [1126]	0.85	0.78-0.94	0.0008
CT +/- Bevacizumab (nur aktuell verwendete Standardregime)*	Passardi, Saltz, Tebbutt, Cunningham [1142], [1141], [1144], [1126]	0.92	0.83 - 1.03	0.13
Fluoropyrimidin +/- Bevacizumab	Cunningham, Kabbinavar, Tebbutt [1126], [1125], [1144]	0.83	0.70-0.98	0.03
Infusionale Kombi-CT +/- Bevacizumab	Guan, Saltz, Passardi [1140],[1141], [1142]	0.92	0.81-1.04	0.18
*ohne Hurwitz, Guan, Kabbinavar (keine 5-FU- Bolus oder -Kurzzeit-Regime)				

**Tabelle 16: Zusammenfassung der Meta-Analysen zu Bevacizumab - PFS**

PFS	Studien	HR	(95% CI)	p
CT +/- Bevacizumab alle	Hurwitz, Guan, Kabbinavar, Passardi, Salz, Tabbutt, Cunningham [1138], [1140], [1125], [1142], [1141], [1144], [1126]	0.71	0.65-0.77	<0.00001
CT +/- Bevacizumab (nur aktuell verwendete Standardregime)*	Passardi, Saltz, Tebbutt, Cunningham [1142], [1141], [1144], [1126]	0.75	0.68-0.82	<0.00001
Fluoropyrimidin +/- Bevacizumab	Cunningham, Kabbinavar, Tebbutt [1126], [1125], [1144]	0.57	0.48-0.66	<0.00001
Infusionale Kombi-CT +/- Bevacizumab	Guan, Saltz, Passardi [1140], [1141], [1142]	0.79	0.71-0.88	<0.0001
*ohne Hurwitz, Guan, Kabbinavar (keine 5-FU- Bolus oder -Kurzzeit-Regime)				