



Zusammenfassende Dokumentation

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

Pembrolizumab

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
1.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	42
5.2	Stellungnahme Eisai GmbH.....	75
5.3	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	82

5.4	Stellungnahme Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie.....	87
5.5	Stellungnahme Amgen GmbH	95
5.6	Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	100
5.7	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	114
5.8	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	120
D.	Anlagen	126
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	126
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	148

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 die 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 11. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab u. a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Pembrolizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 6. Januar 2022 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt.

Sämtliche Zulassungen der vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie“ hat Pembrolizumab die Zulassungserweiterung 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) am 25. April 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Januar 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pembrolizumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 22. Juni 2022 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Pembrolizumab in den Anwendungsgebieten zur Behandlung des „Melanoms bei Patienten ab 12 Jahren“, d.h. spätestens am 20. Juli 2022.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Juli 2022 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 „nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA (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 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 1 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

Keytruda ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab:

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) mit oder ohne Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) mit oder ohne Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) mit oder ohne Bevacizumab
- Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) mit oder ohne Bevacizumab
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure mit oder ohne Bevacizumab
- Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan in Kombination mit Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation)

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. Für die spezifische Behandlungssituation des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie sind neben Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab keine weiteren Wirkstoffe explizit zugelassen. Daneben stehen für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie, wovon auch Patientinnen und Patienten mit dMMR oder MSI-H umfasst sind, die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Aflibercept, Bevacizumab, Calciumfolinat, Capecitabin, Cetuximab, Encorafenib, Irinotecan, Mitomycin, Oxaliplatin, Panitumumab, Ramucirumab, Regorafenib und Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie oder im Rahmen von Kombinationstherapien zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der vorliegenden Therapiesituation nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Nivolumab – Beschluss vom 20. Januar 2022
 - Encorafenib – Beschluss vom 17. Dezember 2020
 - Trifluridin/Tipiracil – Beschluss vom 1. Oktober 2020
 - Ramucirumab – Beschluss vom 1. September 2016
 - Regorafenib – Beschluss vom 17. März 2016
 - Aflibercept – Beschluss vom 15. August 2013
- zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, 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 Absatz 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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. keine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.

Zudem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Therapiesituation eine antineoplastische Therapie erhalten.

Das Behandlungskonzept des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist in der palliativen Therapiesituation durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Für die Erst- und Zweitlinientherapie sehen die Leitlinien definierte Therapieregime vor, welche Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- und/oder Irinotecan-haltige Chemotherapieregime umfassen.

Insgesamt zeigt sich aus der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren, dass sich eine spezifische Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie nicht benennen lässt.

Somit kommen grundsätzlich jene Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, die unabhängig vom dMMR- oder MSI-H-Status einen Standard darstellen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert eine Therapiesituation, die der einer Zweitlinientherapie als auch der einer Drittlinentherapie oder einer darauffolgenden

Therapielinie entsprechen kann, weshalb der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diese verschiedenen Therapiesituationen zugrunde gelegt wurden.

In der Erst- bzw. Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms werden regelhaft die Chemotherapieregime 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) sowie 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) angewendet, die je nach Zulassung und Mutationsstatus mit anti-VEGF-Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab) sowie anti-EGFR-Substanzen (Cetuximab, Panitumumab) entsprechend kombiniert werden können. Bislang wurde die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz für die Gesamtpopulation von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nicht nachgewiesen.

Den einhelligen Therapieempfehlungen entsprechend sollte auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen.

Mit Aflibercept und Ramucirumab stehen zwei im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene anti-VEGF Substanzen zur Verfügung, die nach vorausgegangener Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie eingesetzt werden können. Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte für Aflibercept gegenüber FOLFIRI ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 15. August 2013), während ein Zusatznutzen für Ramucirumab gegenüber FOLFIRI nicht belegt ist (Beschluss vom 1. September 2016).

Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation steht außerdem die Wirkstoffkombination aus Encorafenib und Cetuximab zur Verfügung. Für diese Wirkstoffkombination konnte mit Beschluss vom 17. Dezember 2020 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber FOLFIRI + Cetuximab oder Irinotecan + Cetuximab festgestellt werden.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in der Drittlinie und darauffolgenden Therapielinien stehen mit Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib zwei Therapieoptionen zur Verfügung, die in den Leitlinien für spätere Therapielinien empfohlen werden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte für Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care mit Beschluss vom 1. Oktober 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden.

Der Wirkstoff Regorafenib wurde im Mai 2016 aus dem Verzeichnisdienst nach § 131 Absatz 4 SGB V gelöscht und stellt daher zum aktuellen Zeitpunkt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Dies ist dadurch begründet, dass eine regelhafte Versorgung in Deutschland nicht gewährleistet ist. Darüber hinaus wurde in der Nutzenbewertung für Regorafenib kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 17. März 2016).

Bei einem reduzierten Allgemeinzustand, bestimmten Unverträglichkeiten oder in weiter fortgeschrittenen Therapiesituationen stehen Monotherapien mit Capecitabin, Irinotecan, Cetuximab oder Panitumumab, sowie die Kombinationstherapien Irinotecan mit Cetuximab, Capecitabin mit Bevacizumab und 5-Fluorouracil mit Folinsäure mit oder ohne Bevacizumab als weitere Behandlungsoptionen entsprechend ihrer Zulassung zur Verfügung.

Weiterhin steht mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab eine noch recht neue Behandlungsoption in der Versorgung zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Januar 2022 für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie kein Zusatznutzen festgestellt; es lagen keine geeigneten Daten vor. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und der Ergebnisse der Nutzenbewertung-für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Hinsichtlich der zuvor angeführten unterschiedlichen Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen, hängt die

konkrete Therapieentscheidung maßgeblich von patientenindividuellen Faktoren ab. Zu diesen gehören regelhaft die Art und Anzahl der Vortherapien, der RAS- und BRAF-Mutationsstatus, die Lokalisation des Primärtumors, der Allgemeinzustand sowie die Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe und im Besonderen das Risiko einer durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität.

In der Gesamtbetrachtung wurde daher eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl der oben, unter „Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab“, genannten Therapieoptionen bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Datenbasis

Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die KEYNOTE-164 Studie, in die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR eingeschlossen wurden.

KEYNOTE-164

Die KEYNOTE-164 Studie ist eine einarmige Phase II Studie, die zwischen August 2015 und Februar 2021 in 34 Studienzentren in Nordamerika, Europa, Asien und Australien mit insgesamt 124 Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde.

Bei Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten bereits mit Standardtherapieregimen behandelt worden sein. Abhängig von der Vortherapie, wurden die Patientinnen und Patienten in zwei Kohorten aufgeteilt (Kohorte A: vorbehandelt mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan; Kohorte B: vorbehandelt mit mindestens 1 systemischen Standardtherapie [Fluoropyrimidin in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan mit oder ohne monoklonale Anti-VEGF/EGFR-Antikörper]).

Die objektive Ansprechrate (ORR) stellte den primären Endpunkt der Studie dar. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen erhoben.

Vergleichsdaten:

Da der pharmazeutische Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie für einen direkten Vergleich identifiziert hat, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Für seine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen teilt der pharmazeutische Unternehmer in die zwei folgenden Fragestellungen auf:

- Patientinnen und Patienten nach 1 vorherigen systemischen Therapie (Teilpopulation A1 gemäß pharmazeutischem Unternehmer, nachfolgend als Fragestellung A1 des pharmazeutischen Unternehmers bezeichnet) und
- Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2 gemäß pharmazeutischem Unternehmer, nachfolgend als Fragestellung A2 des pharmazeutischen Unternehmers bezeichnet).

Für diese Fragestellungen wählt der pharmazeutische Unternehmer jeweils bestimmte Therapieoptionen aus, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie vom G-BA benannt werden:

- Fragestellung A1 des pharmazeutischen Unternehmers: Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime mit oder ohne Anti-vaskulär-endothelialer-Wachstumsfaktor (VEGF)- oder Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Substanzen
- Fragestellung A2 des pharmazeutischen Unternehmers: Trifluridin/Tipiracil

Entsprechend dieser zwei vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Fragestellungen wurde eine getrennte Informationsbeschaffung durchgeführt. Für Fragestellung A1 identifizierte der pharmazeutische Unternehmer die retrospektive Studie Tourgeron 2020, für Fragestellung A2 die Studien RECURSE und TERRA. Anschließend führt der pharmazeutische Unternehmer Vergleiche einzelner Arme der Studie KEYNOTE-164 und den jeweiligen der Fragestellung entsprechenden identifizierten Studien durch.

Tougeron 2020 (Fragestellung A1)

Bei der Studie Tourgeron 2020 handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR. Die Analyse schließt Patientinnen und Patienten ein, die im Zeitraum von 2007 bis 2017 eine entsprechende Diagnose erhalten haben. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Vergleich einzelner Arme Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Therapie in der Zweitlinie (N = 136) heran. Diese Patientinnen und Patienten erhielten als Chemotherapie in der Zweitlinie Irinotecan (n = 89; 65 %), Oxaliplatin (n = 33; 24 %) und andere Therapien (n = 8; 6 %); für 6 Patientinnen und Patienten liegt keine Angabe vor. Darüber hinaus erhielten 103 (76 %) Patientinnen und Patienten eine zielgerichtete Therapie (Anti-VEGF, Anti-EGFR oder Regorafenib). Angaben zur Dosierung der Medikation liegen nicht vor.

Von den insgesamt 124 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus der KEYNOTE-164 Studie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Vergleich einzelner Arme eine Teilpopulation von 30 Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie heran und legt einen Vergleich ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Neben diesen Ergebnissen des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich nicht vergleichende Ergebnisse der Studie KEYNOTE-164 vor.

RECURSE und TERRA (Fragestellung A2)

Die Studien RECURSE und TERRA sind doppelblinde RCTs zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + Best supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC. Beide Studien waren Teil der Nutzenbewertung (Neubewertung nach Fristablauf) von Trifluridin/Tipiracil bei der Behandlung des vorbehandelten Kolorektalkarzinoms (Beschluss vom 01.10.2020).

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit mindestens 2 vorhergehenden Standardtherapieregimen für das metastasierte Stadium eingeschlossen, ohne Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status. Insgesamt wurden 800 (RECURSE) bzw. 406 (TERRA) Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (534 bzw. 271 Patientinnen und Patienten in Studie RECURSE bzw. TERRA) oder Placebo + BSC (266 bzw. 135 Patientinnen und Patienten in Studie RECURSE bzw. TERRA) zugeteilt.

Für den Vergleich einzelner Arme zieht der pharmazeutische Unternehmer alle 534 Patientinnen und Patienten des Trifluridin/Tipiracil-Arms der Studie REOURSE und eine Teilpopulation bestehend aus 61 Patientinnen und Patienten des Trifluridin/Tipiracil-Arms der Studie TERRA heran.

Von den insgesamt 124 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus der KEYNOTE-164 Studie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Vergleich einzelner Arme eine Teilpopulation von 94 Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien heran und legt einen Vergleich für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) vor. Hierfür legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich ohne Adjustierung und eine Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse jeweils ohne Brückenkomparator vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vergleichende Ergebnisse der Studie KEYNOTE-164 vor.

Bewertung

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie KEYNOTE 164 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Zur Einordnung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab führt der pharmazeutische Unternehmer eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und teilt in zwei Fragestellungen auf. Auf der Vergleichsseite sucht der pharmazeutische Unternehmer für seine Fragestellung A1 ausschließlich nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen mit oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen, für seine Fragestellung A2 wird die Suche auf der Vergleichsseite auf Studien mit Trifluridin/Tipiracil beschränkt.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die vorgelegten Daten zum einen nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren, zum anderen die Informationsbeschaffung bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung durch eine Aufteilung in zwei Patientengruppen und die damit einhergehende Einschränkung der Informationsbeschaffung auf die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Therapieoptionen unvollständig ist.

Zudem werden bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme Ergebnisse aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren verglichen. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MAIC-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.

Für Fragestellung A1 des pharmazeutischen Unternehmers liegt darüber hinaus kein Effekt für das Gesamtüberleben für den in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt. Weiterhin ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich, da keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen vorliegen.

Für Fragestellung A2 des pharmazeutischen Unternehmers wurde das zulassungsbegründende Kriterium MSI-H bzw. dMMR nur auf der Interventions-, nicht jedoch auf der Vergleichsseite berücksichtigt.

In der Literatur, den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und den Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung wird einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in bestimmten Tumorstadien ein prognostischer Stellenwert beigemessen, wonach dieser Aspekt für die Vergleichbarkeit bestimmter Patientenpopulationen potentiell relevant sein kann.

Fazit

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab:

„Keytruda ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt: zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die mehrere Wirkstoffe als Monotherapie sowie in Kombinationstherapien umfasst und eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren vorsieht, zu denen insbesondere die Art und Anzahl der Vortherapien, der RAS- und BRAF-Mutationsstatus, die Lokalisation des Primärtumors, der Allgemeinzustandes und das Risiko der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität zählen.

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Phase II Studie KEYNOTE 164 vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer indirekte Vergleiche zu einzelnen Behandlungsoptionen vorgelegt.

Insgesamt sind die vorgelegten adjustierten und nicht-adjustierten indirekten Vergleiche nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie nicht belegt ist.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Obwohl das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers rechnerisch weitgehend nachvollziehbar ist, ist es methodisch teilweise nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers führt tendenziell zunächst zu einer Überschätzung, wohingegen durch Unterschätzungen und unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten in anderen Schritten die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet ist.

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: 3. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und 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 Tumorableitung durch einen validierten Test bestätigt werden.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

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/Patientin bzw. 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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab Monotherapie				
Pembrolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 21-Tage	17,4	1	17,4
	kontinuierlich, 1 x alle 42-Tage	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				
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				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
FOLFOX 6				
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
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) ± Bevacizumab oder Afibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab ³				

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

³ Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle werden exemplarisch die Angaben aus der Fachinformation Cyramza® (Ramucirumab), Stand August 2020, Zaltrap® (Aflibercept), Stand November 2020 und Peeters et al. 2010 (DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6055](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055)) verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
FOLFIRI				
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
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Aflibercept	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Ramucirumab	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
5-Fluorouracil + Folinsäure ± 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
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
CAPOX				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Irinotecan ± Cetuximab				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
ggf. zzgl. Cetuximab				
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und 8-12 eines 28-Tage-Zyklus	13	10	130
Cetuximab				
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab				
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Encorafenib + Cetuximab				
Encorafenib	1 x täglich	365	1	365
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab Monotherapie					
Pembrolizumab (21-Tage-Zyklus)	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Pembrolizumab (42-Tage-Zyklus)	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	85 mg/m ²	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	200 mg/m ²	380 mg	1 x 400 mg	24	24 x 400 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1 000 mg	24	24 x 1 000 mg
	600 mg/m ²	1.140 mg	1 x 1 000 mg	24	24 x 1 000 mg
			1 x 250 mg	24	24 x 250 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
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
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	85 mg/m ²	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m ²	760 mg	1 x 800 mg	12	12 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1 000 mg	12	12 x 1 000 mg
	2 400 mg/m ²	4 560 mg	1 x 5 000 mg	12	12 x 5 000 mg
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) +/- Bevacizumab oder Afibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
FOLFIRI					
Irinotecan	180 mg/m ²	342 mg	1 x 300 mg +	26,1	26,1 x 300 mg +
			2 x 40 mg		52,2 x 40 mg
Folinsäure	400 mg/m ²	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1 000 mg	26,1	26,1 x 1 000 mg
	2 400 mg/m ²	4 560 mg	1 x 5 000 mg	26,1	26,1 x 5 000 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Aflibercept	4 mg/kg	308 mg	2 x 200 mg	26,1	52,2 x 200 mg
Ramucirumab	8 mg/kg	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m ² KOF	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg + 1 x 100 mg	26,1	26,1 x 400 mg + 26,1 x 100 mg
5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab					
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	200 mg/m ²	380 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1 000 mg	52,2	52,2 x 1 000 mg
	600 mg/m ²	1.140 mg	1 x 1 000 mg 1 x 250 mg	52,2 52,2	52,2 x 1 000 mg 52,2 x 250 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	1 250 mg/m ² = 2 375 mg	4600 mg	8 x 500 mg +	243,6	1 948,8 x 500 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			2 x 300 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
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
CAPOX					
Oxaliplatin	130 mg/m ²	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	8	8 x 200 mg + 8 x 50 mg
Capecitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	3.800 mg	8 x 500 mg	112	896 x 500 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
Irinotecan +/- Cetuximab					
Irinotecan	350 mg/m ²	665 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 500 mg + 34,8 x 100 mg
ggf. zzgl. Cetuximab					
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Trifluridin/Tipiracil					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m ² (65 mg)	130 mg	6 x 15 mg + 2 x 20 mg	130	780 x 15 mg + 260 x 20 mg
Cetuximab					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab					
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg + 1 x 100 mg	26,1	26,1 x 400 mg + 26,1 x 100 mg
Encorafenib + Cetuximab					
Encorafenib	300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 x 75 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	51,1	

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	Packungsg röße	Kosten (Apothekenabg abepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,98 €	1,77 €	36,61 €	358,60 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,30 €	1,77 €	146,43 €	1 405,10 €
Capecitabin 300 mg ⁴	30 FTA	36,33 €	1,77 €	1,98 €	32,58 €
Capecitabin 500 mg ⁴	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
Capecitabin 500 mg ⁴	60 FTA	87,64 €	1,77 €	6,04 €	79,83 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1 545,20 €	1,77 €	145,64 €	1 397,84 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	318,18 €	1,77 €	29,13 €	287,28 €
5-Fluorouracil 5 000 mg ⁴	1 ILO	33,99 €	1,77 €	1,80 €	30,42 €
5-Fluorouracil 1 000 mg ⁴	1 ILO	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
5 Fluorouracil 250 mg ⁴	1 ILO	12,85 €	1,77 €	0,12 €	10,96 €
Folinsäure 400 mg ⁴	5 ILO	793,25 €	1,77 €	61,85 €	729,63 €
Folinsäure 400 mg ⁴	1 ILO	165,46	1,77	12,20	151,49
Folinsäure 800 mg ⁴	5 ILO	1 499,02 €	1,77 €	117,67 €	1 379,58 €
Folinsäure 800 mg ⁴	1 ILO	304,62 €	1,77 €	23,20 €	279,65 €
Irinotecan 40 mg	1 IFK	85,56 €	1,77 €	9,41 €	74,38 €
Irinotecan 100 mg	1 IFK	196,36 €	1,77 €	8,78 €	185,81 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	573,90 €	1,77 €	71,20 €	500,93 €
Irinotecan 500 mg	1 IFK	940,09 €	1,77 €	44,08 €	894,24 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	399,29 €	1,77 €	18,41 €	379,11 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	628,26 €	1,77 €	29,28 €	597,21 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	164,89 €	1,77 €	7,29 €	155,83 €
Panitumumab 400 mg	1 IFK	2 657,13 €	1,77 €	254,50 €	2 400,86 €
Panitumumab 100 mg	1 IFK	681,62 €	1,77 €	63,62 €	616,23 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	1,77 €	204,00 €	1 935,54 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	1,77 €	40,80 €	398,57 €
Aflibercept 200 mg	1 IFK	769,87 €	1,77 €	30,00 €	738,10 €
Tipiracil / Trifluridin 15 mg	60 FTA	2 348,73 €	1,77 €	93,46 €	2 253,50 €
Tipiracil / Trifluridin 20 mg	60 FTA	3 112,42 €	1,77 €	124,62 €	2 986,03 €
Encorafenib 75 mg	168 HKP	6 235,15 €	1,77 €	252,00 €	5 981,38 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2023

4 Festbetrag

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) 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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 18. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juli 2022 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 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 8. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 statt.

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 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	13. Dezember 2022 3. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss

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 mit dMMR, nach Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 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 19. Januar 2023 (BAnz AT 13.03.2023 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT 23.03.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2022):

Keytruda ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) mit oder ohne Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) mit oder ohne Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) mit oder ohne Bevacizumab
- Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) mit oder ohne Bevacizumab
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure mit oder ohne Bevacizumab
- Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan in Kombination mit Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

ca. 350 – 1470 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: 3. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG, sofern nicht anders indiziert.

weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und 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 EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pembrolizumab Monotherapie</i>	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab</i>	
<i>FOLFOX 4</i>	
Oxaliplatin	4 549,32 €
Folinsäure	3 524,48 €
5-Fluorouracil	956,64 €
FOLFOX 4 gesamt	9 030,44 €
Bevacizumab	36 673,11 € - 73 346,22 €
FOLFOX 4 + Bevacizumab gesamt	45 703,55 € - 82 376,66 €
<i>FOLFOX 6</i>	
Oxaliplatin	4 549,32 €
Folinsäure	3 318,46 €
5-Fluorouracil	538,44 €
FOLFOX 6 gesamt	8 406,22 €
<i>FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<i>FOLFIRI</i>	
Irinotecan	16 956,91 €
Folinsäure	7 201,41 €
5-Fluorouracil	1 171,11 €
FOLFIRI gesamt	25 329,43 €
Bevacizumab	36 673,11 €
FOLFIRI + Bevacizumab gesamt	62 002,54 €
Aflibercept	38 528,82 €
FOLFIRI + Aflibercept gesamt	63 858,25 €
Ramucirumab	71 322,95 €
FOLFIRI + Ramucirumab gesamt	96 652,38 €
Cetuximab	73 689,30 €
FOLFIRI + Cetuximab gesamt	99 018,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	nicht bezifferbar
Panitumumab	78 746,05 €
FOLFIRI + Panitumumab gesamt	104 075,48 €
<i>5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab</i>	
Folinsäure	7 617,34 €
5-Fluorouracil	2 080,69 €
5-Fluorouracil + Folinsäure gesamt	9 698,03 €
Bevacizumab	36 673,11 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab gesamt	46 371,14 €
<i>Capecitabin ± Bevacizumab</i>	
Capecitabin	2 785,32 €
Bevacizumab	36 928,02 €
Capecitabin + Bevacizumab gesamt	39 713,34 €
<i>CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab</i>	
<i>CAPOX</i>	
Oxaliplatin	4 279,52 €
Capecitabin	1 052,34 €
CAPOX gesamt	5 331,86 €
Bevacizumab	36 928,02 €
CAPOX + Bevacizumab gesamt	42 259,88 €
<i>Irinotecan ± Cetuximab</i>	
Irinotecan	22 025,96 €
Cetuximab	73 689,30 €
Irinotecan + Cetuximab gesamt	95 715,26 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung (Cetuximab)	nicht bezifferbar
<i>Trifluridin/Tipiracil</i>	
Trifluridin/Tipiracil	42 234,96 €
<i>Cetuximab</i>	
Cetuximab	73 689,30 €
<i>Panitumumab</i>	
Panitumumab	78 746,05 €
<i>Encorafenib + Cetuximab</i>	
Encorafenib	51 981,04 €
Cetuximab	73 689,30 €
Encorafenib + Cetuximab gesamt	125 670,34 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 – 17,4	870 € - 1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	12	1 200,00 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	100 €	2	24	2 400,00 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	2	24	2 400,00 €

	parenteralen Zubereitung				
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	12	1 200,00 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	100 €	1	12	1 200,00 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	12	1 200,00 €
FOLFIRI					
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610,00 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	100 €	1	26,1	2 610,00 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610,00 €
CAPOX					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösungen	100 €	2	52,2	5 220,00 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	52,2	5 220,00 €
Kombinations- und Monotherapien					

Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610,00 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610,00 €
Aflibercept	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610,00 €
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	52,1	5 220,00 €
Panitumumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610,00 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie eingesetzt werden können:

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.03.2023 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?2>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Juli 2022 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. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

1.2 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 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 Ärztegesellschaften 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 mit dMMR, nach Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-838)

Modul 1

(PDF 1,26 MB)

Modul 2

(PDF 629,80 kB)

Modul 3

(PDF 2,00 MB)

Modul 4A

(PDF 5,14 MB)

Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 216,16 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 13,01 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/862/>

01.11.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H o Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda))

Keytruda ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

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

Stand der Information: April 2022

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-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 593,89 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/862/>

01.11.2022 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 05.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 **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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 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 **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2022-08-01-D-838*). 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 am 05.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2023). 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 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [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 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2022 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Dezember 2022 um von 15:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.11.2022
Eisai GmbH	17.11.2022
Lilly Deutschland GmbH	18.11.2022
Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie	21.11.2022
Amgen GmbH	21.11.2022
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	22.11.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.11.2022

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
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Steck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Gürlevik	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Wiefarn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Rettelbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Scheffe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Lutter	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie						
Herr Prof. Dr. Büttner	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Frau Knöhr	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Mehlig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Medac GmbH						
Herr Dr. Johannes	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Herr Dr. Lauenstein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.						
Herr PD Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr PD Dr. Thuss-Patience	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Arnold	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Herr Prof. Dr. Vogel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Möhler	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Amgen GmbH						
Herr Dr. Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Stein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Rämisch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Wagenschieber	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 MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	21.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort: Fehlen von gesonderten Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen in der Nutzenbewertung</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 25. April 2022 bei vorbehandelten Erwachsenen um fünf solide Tumore mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in Europa erweitert. Grundlage sind die Phase-II-Studien KEYNOTE 164 und KEYNOTE 158. Die Ergebnisse der Basket Studie KEYNOTE 158 zeigen eine tumorübergreifende Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und führten in den USA zur Zulassung eines tumorübergreifenden Anwendungsgebietes. In Europa wurde auf Basis der Datengrundlage, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen (KEYTRUDA® ist zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms, Endometriumkarzinoms, Magenkarzinoms, Dünndarmkarzinoms und biliärer Karzinome mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung nach Vortherapie bei Erwachsenen angezeigt).</p> <p>Für das hier bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Pembrolizumab wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratung für jede der fünf Tumorentitäten unter Berücksichtigung der bekannten Kriterien die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen wird die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) den mit der Umsetzung im Dossier zur Nutzenbewertung verbundenen Anforderungen bestmöglich gerecht. Dementsprechend werden die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tumorentitäten jeweils als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und der Zusatznutzen basierend auf der bestverfügbaren Evidenz gegen die jeweilige vom G-BA benannte zVT abgeleitet. Unbenommen dieses Vorgehens ist aus Sicht von MSD auch tumorübergreifend ein Zusatznutzen abzuleiten, da die Studien dahingehend gepowert waren und die Zielsetzung hatten, die besondere Wirksamkeit bei Patienten mit MSI-H oder mit einer dMMR zu belegen.</p> <p>Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H/dMMR auf Basis der bestverfügbaren Evidenz</p> <p>Für den Vergleich gegenüber der zVT und die individuelle Ableitung des Zusatznutzens für die jeweiligen Teilanwendungsgebiete zieht MSD indirekte Vergleiche heran (ausgenommen des Teilanwendungsgebiets C1, in welchem die randomisierte kontrollierte Studie KEYNOTE 061 vorliegt). Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien ohne Brückenkomparator aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet sind und daher keine adäquate Methode für die vorliegende Nutzenbewertung darstellen. Des Weiteren kritisiert das IQWiG, dass es nicht sachgerecht erscheint den MSI-H/dMMR Status bei der Studienselktion unberücksichtigt zu lassen.</p> <p>MSD folgt grundsätzlich der Auffassung des IQWiGs, dass bei indirekten Vergleichen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) eine erhöhte Unsicherheit vorliegt. Jedoch gibt es im Rahmen der Nutzenbewertung immer wieder Fälle, in denen indirekte Vergleiche die bestverfügbare Evidenz zur Bewertung eines Arzneimittels darstellen. Die Zulassung der hier diskutierten Teilanwendungsgebiete basiert auf der Basket</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie KEYNOTE 158, welche u.a. das Ziel hatte die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei soliden Tumoren mit MSI-H/dMMR zu untersuchen – also ein Biomarker-basierter tumorübergreifender Therapieansatz. Aus Sicht von MSD ist in dieser besonderen Konstellation die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von indirekten Vergleichen aus den folgenden Gründen gerechtfertigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestverfügbare methodische Evidenz: Die Suche nach RCTs ergab keine Treffer, weshalb ein randomisierter Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden konnte. Des Weiteren wurde bei der Suche für indirekte Vergleiche nach dem zu bewertenden Arzneimittel nur einarmige Evidenz identifiziert, somit war ein indirekter Vergleich mit Brückenkomparator nicht möglich. Bei den vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleichen handelt es sich folglich um die methodisch bestverfügbare Evidenz. Die sich daraus ergebenden Unsicherheiten sollten in Bezug zu den ausgeprägten Effektstärken gesetzt werden und nicht grundsätzlich zu einer Ablehnung der vorgelegten Evidenz führen. • MSI-H/dMMR Tumoren und das Fehlen der Information auf der zVT Seite: In der Suche zur zVT für indirekte Vergleiche wurde der MSI-H/dMMR Status mitberücksichtigt und daher Studien präferiert, aus welchen sich Patienten mit MSI-H/dMMR Status selektieren lassen. Jedoch führte die Anwendung dieses Selektionskriteriums dazu, dass nicht in allen Teilanwendungsgebieten Treffer für die zVT erzielt wurden. Daher wurden im Rahmen einer Re-evaluierung der Selektion auch Studien herangezogen, in welchen der MSI-H/dMMR Status nicht 	<p><u>Bewertung</u></p> <p>Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie KEYNOTE 164 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Zur Einordnung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab führt der pharmazeutische Unternehmer eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und teilt in zwei Fragestellungen auf. Auf der Vergleichsseite sucht der pharmazeutische Unternehmer für seine Fragestellung A1 ausschließlich nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen mit oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen, für seine Fragestellung A2 wird die Suche auf der Vergleichsseite auf Studien mit Trifluridin/Tipiracil beschränkt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bekannt war. Bei dem MSI-H/dMMR Status handelt es sich vorrangig auf Seiten der Intervention um einen relevanten Biomarker von Bedeutung – nicht jedoch zwingend auf Seiten der zVT welche die bisherigen Standardbehandlungen – vorwiegend Chemotherapieregime - beinhaltet. Es gibt Studien aus einzelnen Tumorentitäten, die sogar darauf hindeuten, dass Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren schlechter auf eine Therapie mit Chemotherapien ansprechen (1). Auch wenn in Studien zur zVT z.T. keine Information über den MSI-H/dMMR Status vorliegt – begründet dadurch, dass MSI-H/dMMR kein prädiktiver Biomarker für eine Behandlung mit Chemotherapie darstellt – ist davon auszugehen, dass 1) ein Teil der untersuchten Patienten auch diesen Marker aufweisen und 2) der beobachtete Effekt beim Gesamtüberleben sogar noch deutlicher ausfallen könnte. Aus den genannten Gründen sollten auch indirekte Vergleiche in Betracht gezogen werden, in welchen der MSI-H/dMMR Status auf Seite der zVT unbekannt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausgeprägte Effektstärken: Für alle fünf Teil-Anwendungsgebiete zeigt sich über alle Populationen hinweg für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In sechs von sieben Analysen zum Gesamtüberleben liegen die Effektstärken in der Ausmaßkategorie erheblich. Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2) sowie bei Patienten mit Dünndarmkarzinom liegt der Vorteil von Pembrolizumab gegenüber der zVT im Gesamtüberleben sogar im Bereich eines dramatischen Effekts. Für den Endpunkt 	<p>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die vorgelegten Daten zum einen nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren, zum anderen die Informationsbeschaffung bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung durch eine Aufteilung in zwei Patientengruppen und die damit einhergehende Einschränkung der Informationsbeschaffung auf die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Therapieoptionen unvollständig ist.</p> <p>Zudem werden bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme Ergebnisse aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren verglichen. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MAIC-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkompator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.</p> <p>Für Fragestellung A1 des pharmazeutischen Unternehmers liegt darüber hinaus kein Effekt für das Gesamtüberleben für den in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt. Weiterhin ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich, da keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen vorliegen.</p> <p>Für Fragestellung A2 des pharmazeutischen Unternehmers wurde das zulassungsbegründende Kriterium MSI-H bzw. dMMR nur auf der Interventions-, nicht jedoch auf der Vergleichsseite berücksichtigt.</p> <p>In der Literatur, den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und den Aussagen der klinischen Experten in der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberleben zeigen sich somit Effektstärken, welche in diesem Ausmaß nur selten zu beobachten sind. Es ist zudem davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Die indirekten Vergleiche sollten deswegen in der Nutzenbewertung vollumfänglich eingeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Homogene Ergebnisse, die sich durch die Tumorpathogenese und den Biomarkerstatus tumorübergreifend erklären lassen: Tumorüberreifend zeigen sich trotz der „heterogenen“ Situation der Daten und Vergleiche für die Nutzenbewertung für den Endpunkt Gesamtüberleben überzeugende homogene Effekte zugunsten von Pembrolizumab. Des Weiteren bestätigt sich bei der Betrachtung des Effekts aus dem direkten Vergleich aus der RCT KEYNOTE 061 (Teilanwendungsgebiets C1) ein konsistentes Bild. Die Wirksamkeit von Checkpoint Inhibitoren bei Tumoren mit MSI-H/dMMR ist ein bereits gut untersuchtes Wirkprinzip, das haben zahlreiche klinische aber auch Studien aus dem Real-World Setting gezeigt (2-7). Dabei spielt weniger das Organsystem, in dem sich der Tumor entwickelt hat oder die Therapielinie, die entscheidende Rolle für das Ansprechen, sondern die gemeinsame Pathogenese und Immunogenität die bei Tumoren mit MSI-H/dMMR ausgeprägt ist. Pembrolizumab hat in zahlreichen Studien gezeigt, dass es bei Tumoren mit MSI-H/dMMR eine hohe Wirksamkeit hat und zu einer klinisch und vor allem patientenrelevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens führt (8-14). 	<p>mündlichen Anhörung wird einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in bestimmten Tumorstadien ein prognostischer Stellenwert beigemessen, wonach dieser Aspekt für die Vergleichbarkeit bestimmter Patientenpopulationen potentiell relevant sein kann.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend und vor dem Hintergrund, dass es sich bei den vorgelegten indirekten Vergleichen um die bestverfügbare Evidenz handelt, deren Ergebnisse insbesondere zum Gesamtüberleben Effektstärken aufweisen, welche in diesem Ausmaß nur selten zu beobachten sind, sollten die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in den vorliegenden Nutzenbewertungen herangezogen werden. Begründet durch die vorgelegten Daten sowie den aus Sicht von MSD nachgewiesenen Tumorübergreifenden klinisch relevanten und für Patienten bedeutsamen Vorteil von Pembrolizumab sieht MSD darüber hinaus auch die Rechtfertigung für einen tumorübergreifenden Zusatznutzen, der sich aufgrund der gegebenen Unsicherheiten nicht quantifizieren lässt.</p>	
<p>Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapien in Anwendungsgebieten, in denen mehrere Optionen im Rahmen einer „patientenindividuellen Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zur Verfügung stehen</p> <p>Insgesamt stellt die Umsetzung einer zVT unter Berücksichtigung einer Vielzahl an Therapieoptionen in der vorliegenden Evidenzsituation eine besondere Herausforderung dar. Im Falle einarmiger Studien, die für das zu bewertende Arzneimittel zur Verfügung stehen, ist die einzige Möglichkeit für die Quantifizierung des Zusatznutzens - entsprechend der geforderten Methodik – nicht-adjustierte indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator vorzulegen. Eine systematische Suche nach allen möglichen zVT Optionen ist kaum durchführbar und vor dem Hintergrund der Notwendigkeit indirekter Vergleiche auch nicht sinnvoll.</p> <p>Das IQWiG erachtet die vorgelegte Evidenz als nicht geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens und nennt unterschiedliche methodische Aspekte, welche diese Nichteignung begründen sollen. Der Forderung nach Multi-Komparator-Studien kann in den vorliegenden Anwendungsgebieten nicht nachgekommen werden, weil die kleinen Patientenzahlen schon gar keine RCT mit auch nur einem Komparator zulassen. Vor dem Hintergrund des medizinischen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fortschrittes ist es zudem begründet, dass es kaum Evidenz mit bisherigen Standardtherapien bzw. Chemotherapien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren gibt, welche sich für einen Vergleich eignen würden.</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte die Umsetzung der zVT und die Ergebnisse, die im Rahmen naiver indirekter Vergleiche präsentiert wurden, in dieser besonderen Datenkonstellation mit allen Unsicherheiten diskutiert werden.</p> <p>Auf Basis dieser Diskussion und der bestverfügbaren Evidenz sollte dann eine Nutzenbewertung möglich sein, die die für Patienten neue Behandlungsoptionen und den Therapiefortschritt mit der Aussicht auf längeres Überleben entsprechend würdigt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
Spezifische Punkte über mehr als ein Teilanwendungsgebiet hinweg		
AWG A S. I.14, Zeilen 1 - 6	<p>Teilanwendungsgebiete A bis D</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stuft die Informationsbeschaffung unter anderem aufgrund der Berücksichtigung des Evidenzgrades als nicht adäquat ein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Informationsbeschaffung ist im Sinne der Identifizierung der bestverfügbaren Evidenz adäquat.</p> <p>Begründung:</p> <p>MSD stimmt der Ausführung des IQWiG ausdrücklich zu, dass bei indirekten Vergleichen einzelne Arme aus verschiedenen einarmigen Studien potenziell genauso relevant sind, wie einzelne Arme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Bei der Anwendung des Evidenzkriteriums im vorliegenden Nutzendossier handelt es sich vielmehr um eine konzeptionelle Beschreibung von Seiten MSD. Dieses Kriterium würde in Situationen Anwendung finden in denen beispielsweise bei der Suche nach weiteren Untersuchungen für die zVT</p>	<p>Zur Einordnung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab führt der pharmazeutische Unternehmer eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und teilt in zwei Fragestellungen auf. Auf der Vergleichsseite sucht der pharmazeutische Unternehmer für seine Fragestellung A1 ausschließlich nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen mit oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen, für seine Fragestellung A2 wird die Suche auf der Vergleichsseite auf Studien mit Trifluridin/Tipiracil beschränkt.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die vorgelegten Daten zum einen nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren, zum anderen die Informationsbeschaffung bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung durch eine Aufteilung in zwei Patientengruppen und die damit einhergehende Einschränkung der Informationsbeschaffung auf die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Therapieoptionen unvollständig ist.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
	zum einen eine hochwertige Phase-III-Zulassungsstudie und zum anderen eine retrospektive Auswertung von Patientenakten identifiziert werden würde. In diesem Fall würde die Phase-III-Zulassungsstudie selbstredend bevorzugt werden.	
AWG B S. I.11, Zeilen 7 - 10	<p>Teilanwendungsgebiete B, C, D, E</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass keine Angaben zu Patienten und Patientinnen der potenziell relevanten Kohorte L (chinesische Patientinnen und Patienten) der Studie KEYNOTE 158 gemacht wurden. Es schränkt aber zugleich ein, dass die Informationen aus den Zulassungsunterlagen darauf hinweisen, dass Kohorte L zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine oder nur eine kleine Anzahl an potenziell relevanten Patienten und Patientinnen enthält.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Kohorte L der Studie KEYNOTE 158 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten verfügbar waren.</p> <p>Begründung: Kohorte L der Studie KEYNOTE 158 wurde in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten verfügbar waren. Der Datenschnitt fand am 26.07.2022 statt. Zudem wurden in</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
	Kohorte L nur chinesische Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit mit Unsicherheit behaftet.	
Teilanwendungsgebiet A – Kolorektalkarzinom		
AWG A Seite II.11, Zeilen 3-9	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass sich die Angabe „2022“ im Dossier bezüglich der 5-Jahres-Prävalenz rechnerisch nicht wie angegeben auf das Jahr 2022, sondern entsprechend der Regressionsgleichung auf das Jahr 2023 beziehen muss. Vorgeschlagene Änderung: MSD bedauert das editorische Versehen denn die Rechnung beruht auf den Angaben für das Jahr 2023.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Teilanwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom		

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>AWG B</p> <p>S. I.6, Zeilen 17 – 21</p> <p>S. I.11, Zeilen 30 - 37</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Der Studienpool des pU ist unvollständig, da er auf Interventionsseite lediglich die Studie KEYNOTE 158 einschließt, die Studie NCT02899793, in die 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie eingeschlossen und mit Pembrolizumab behandelt wurden, jedoch nicht berücksichtigt.“</p> <p>„Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der Intervention wurde zusätzlich zur Studie KEYNOTE 158 die Studie NCT02899793 identifiziert. Der pU schließt die Studie NCT02899793 aus mit der Begründung, dass das Kriterium der Population nicht erfüllt sei. Die Gesamtpopulation der Studie NCT02899793 besteht aus 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab gemäß Fachinformation. Alle Patientinnen hatten zuvor eine platinbasierte Therapie erhalten. Der Ausschluss dieser Studie ist daher nicht nachvollziehbar.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Ausschluss der Studie NCT02899793 (15) über das Kriterium der Population ist nachvollziehbar. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse der Studien NCT02899793 und KEYNOTE 158 zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate und Nebenwirkungen vergleichbar. Auch ein Poolen der Studien NCT02899793 und KEYNOTE 158 zur Berechnung des naiven indirekten Vergleichs</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>gegenüber der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Gesamtüberleben, ändern die Gesamtaussage nicht.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Studie NCT02899793 wurde zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung aufgesetzt, ob die der Mikrosatelliteninstabilität zugrundeliegenden Mechanismen - also genetische oder epigenetische Veränderungen der relevanten Gensequenzen bzw. Promotorregionen – die Reaktivität auf Checkpoint-Inhibitoren beeinflussen. Zu diesem Zwecke wurden die Patientinnen im Anschluss an eine Standard MSI-H/dMMR Diagnostik mittels Genomsequenzierung und Methylierungsanalysen weiter charakterisiert. Mittels der Analyseergebnisse wurden die Patientinnen entweder der Gruppe der durch genetische Mutationen bedingten Mikrosatelliteninstabilität (Lynch-Syndrom bzw. Lynch-Like) oder der Gruppe der durch epigenetische Änderungen bedingte Mikrosatelliteninstabilität (Sporadisches Endometriumkarzinom) zugeordnet. Die klinischen Endpunkte wurden innerhalb der Gruppen erhoben und narrativ gegenübergestellt. Da für die in die Studie KEYNOTE 158 eingeschlossenen Patienten keine weiteren Informationen über die genetische oder epigenetische Ursache der Mikrosatelliteninstabilität vorliegen, wurde die Studie NCT02899793 von MSD ausgeschlossen.</p> <p>Um auch der Sichtweise des IQWiG gerecht zu werden, reicht MSD mit der Stellungnahme Analysen nach, welche die Studie NCT02899793 berücksichtigen. Für den naiven indirekten Vergleich zwischen den Studien KEYNOTE 158 und NCT02899793 und der zVT bzw. der dMMR</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>Population aus dem Vergleichsarm Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,28 [0,17; 0,44]; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1). Die Ergebnisse sind mit den Ergebnissen des naiven indirekten Vergleichs aus dem Dossier zwischen der Studie KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 vergleichbar (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,53]; $p < 0,001$). Auch der Anteil der Patientinnen mit objektivem Ansprechen in den Studien KEYNOTE 158 und NCT02899793 vergleichbar ist, so lag dieser in der Studie KEYNOTE 158 bei 51,6 % und in der Studie NCT02899793 bei 58,0 %. Auch die in der Studie NCT02899793 aufgetretenen Nebenwirkungen stimmen mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab überein. Es traten bei 11 Patientinnen (45,8 %) schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3) auf. Dies waren Hyperthreose bei einer Patientin, Diarrhoe bei drei Patientinnen, Fatigue bei einer Patientin, Alkalische Phosphatase erhöht bei einer Patientin, Hyperglykämie bei drei Patientinnen, Hypokaliämie bei einer Patientin, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei einer Patientin. Ein unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad 4 (Hyperglykämie) trat bei einer Patientin (4,2 %) auf.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
AWG B Seite I.12, Zeilen 3-29	<p>Anmerkung:</p> <p>In vorherigen Nutzenbewertungen wurde die Studie KEYNOTE 775 herangezogen, und im Rahmen dieser festgestellt, dass für die eingeschlossenen Patientinnen der Vergleichsarm der Studie mit den Behandlungsoptionen Doxorubicin und Paclitaxel die zVT nach ärztlicher Maßgabe abbildet. In der vorliegenden Dossierbewertung müsste laut IQWiG eine entsprechende Prüfung für die Sub-Population der Patientinnen mit MSI-H/dMMR Tumoren der Studie stattfinden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD ergibt sich nicht die Notwendigkeit, einer neuen oder erneuten Überprüfung der Umsetzung der zVT für die Gruppe der Patientinnen mit MSI-H/dMMR Tumoren aus der Studie KEYNOTE 775.</p> <p>Begründung:</p> <p>In den vorangegangenen Nutzenbewertungen war die Fragestellung zwar eine MSI-unabhängige, jedoch waren Patientinnen mit MSI-H/dMMR Tumoren bereits umfasst. Die Studie KEYNOTE 775 untersuchte Patientinnen mit pMMR und dMMR Tumoren und die korrekte Umsetzung der zVT wurde durch die am 07.07.2022 veröffentlichten Beschlüsse zu den Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab und Lenvatinib bestätigt (16, 17).</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.
AWG B Seite II.11	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass es unklar wäre, weshalb der pU für die untere Grenze die Patientenzahl vor Veranschlagung eines GKV-Anteils</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
Zeilen 17-20	<p>heranzieht und auch in den weiteren Berechnungsschritten für die untere Grenze keinen GKV-Anteil veranschlagt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Neuberechnung ergibt sich anstatt 264 unter Berücksichtigung des GKV Anteils eine Untergrenze von 233 Patienten (18). Insgesamt liegen bei diesem Anwendungsgebiet große Unsicherheiten in der Bestimmung der Größe der Zielpopulation vor. Diese wurden bereits ausführlich durch die früheren Nutzenbewertungsverfahren diskutiert. Den Unsicherheiten ist aus Sicht von MSD durch die Bildung einer Spanne von 233 – 1526 Patienten bestmöglich Rechnung getragen.</p> <p>Begründung:</p> <p>Grundsätzlich wird der GKV Schritt in Modul 3 beschrieben und ist korrekt berechnet. Mit Veröffentlichung der Beschlüsse des G-BA zu den Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab und Lenvatinib vom 07.07.2022 wurde die Untergrenze im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt (16, 17). Bei der kurzfristigen Berücksichtigung dieser Beschlüsse in der Herleitung der Patientenzahlen in diesem Dossier ist versehentlich bei der Berechnung der Untergrenze der Abzug des GKV Anteils nicht beachtet worden.</p>	
Teilanwendungsgebiet C – Magenkarzinom		

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
AWG C S. I.30, Zeilen 6 - 28	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG sieht die Analysen zu patientenberichteten Endpunkten als nicht verwertbar an.</p> <p>Das IQWiG merkt hierzu an: „Die vorgelegten Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung sind aufgrund zu vieler Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, nicht verwertbar. Der pU gibt an, dass die Full-Analysis-Set (FAS)-Population für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte herangezogen wird. Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für welche mindestens eine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte vorliegt. Diese umfasst in Abhängigkeit vom Endpunkt laut Ergebnistabellen des pU im Dossier 10 oder 9 der 11 Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 8 der 10 Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Da für die Beurteilung der Verschlechterung seit Studienbeginn jedoch neben einem Ausgangswert mindestens 1 weitere Folgerhebung erforderlich ist, reicht nur eine für die Zugehörigkeit zur FAS-Population geforderte Erhebung nicht aus. Daher erfolgen im Rahmen der Ereigniszeitanalysen des pU in beiden Armen Zensierungen zu Tag 1. Eine Zensierung an Tag 1 ist gleichbedeutend damit, dass die entsprechende Patientin oder der entsprechende Patient nicht in die Auswertung eingeht. Damit ist die Anzahl der tatsächlich in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten geringer als die vom pU in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl. Aus den Kaplan-Meier-Kurven wird ersichtlich, dass</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>bei allen patientenberichteten Endpunkten Zensierungen an Tag 1 erfolgen. Dies führt dazu, dass bei mehreren Endpunkten nur 14 der insgesamt 21 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung eingehen. Wegen der Reduzierung der ohnehin schon geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation werden die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten in der vorliegenden Situation als nicht verwertbar eingeschätzt. Unabhängig davon zeigen sich für alle Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Analysen zu patientenberichteten Endpunkten aus der Studie KEYNOTE 061 sind verwertbar und sollten daher berücksichtigt werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es erfolgte für insgesamt 3 Patienten (2 Patienten im Pembrolizumab-Arm, 1 Patient im Paclitaxel-Arm) eine Zensierung an Tag 1 aufgrund fehlender Folgeerhebungen. Die Methodik der Zensierung an Tag 1 wurde gewählt, um Konsistenz zu den im CSR durchgeführten Analysen zu wahren. Auch ein Ausschluss dieser 3 Patienten aus der Analyse hätte die Ergebnisse jedoch nicht verändert. Aus Sicht von MSD sind die Analysen zu patientenberichteten Endpunkten trotz der für 3 Patienten fehlenden Folgeerhebung und der dadurch bedingten Zensierung an Tag 1 verwertbar.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
AWG C S. I.12, Zeilen 1 - 4	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation eine damit einhergehende geringe Präzision bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vorliegt. Diese führt dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens hinsichtlich einer Nutzen-Schaden-Abwägung ist insgesamt möglich.</p> <p>Begründung:</p> <p>Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind in der Gesamtschau aller klinischen Studien und vorhandener Daten zu sehen. Pembrolizumab ist eine Substanz, die seit mehr als 11 Jahren in einem der größten onkologischen Studienprogrammen weltweit untersucht wird. Dies führte bereits zu zahlreichen weltweiten Zulassungen. Auch im Versorgungsalltag kam Pembrolizumab bereits bei einer Vielzahl von Patienten weltweit zur Anwendung. Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab ist demnach sehr gut charakterisiert. Auch die in der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 (Patienten mit Magenkarzinom und dMMR/MSI-H) beobachteten Nebenwirkungen stimmen mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab überein. Gleiches gilt auch für das Nebenwirkungsprofil von Paclitaxel. Es gibt keinen Anhaltspunkt für die Annahme, dass die</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
	Nebenwirkungsprofile von Pembrolizumab und Paclitaxel bei Patienten mit Magenkarzinom und dMMR/MSI-H abweichen.	
AWG C S. I.41, Zeilen 28 – 32	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an: „Unabhängig davon ist die Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Tumoren des Magens und GEJ, die der pU zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, in der zu bewertenden Indikation (nur Magenkarzinom) nicht sachgerecht, zumal der pU in Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom betrachtet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der TAGS ist nachvollziehbar und liefert die bestmögliche Evidenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und der erforderlichen Analysen gemäß Dossier-Vorgaben.</p> <p>Begründung: Für den naiven indirekten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Gesamtpopulation des Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arms der Studie TAGS herangezogen, d.h. Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>gastroösophagealen Übergangs. Dies ist dadurch begründet, dass nur für die Gesamtpopulation im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Trifluridin/Tipiracil (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-493) vollumfängliche Daten zu allen relevanten Endpunktkategorien – insbesondere der Nebenwirkungen – vorliegen (19). Im Nutzenbewertungsverfahren 2019-10-15-D-493 konnte gezeigt werden, dass für die analysierten Endpunkte Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen keine Effektmodifikation durch das Merkmal primäre Lage des Tumors vorliegt (siehe Tabelle 1). Auch die von Mansoor et al. im Jahr 2021 publizierten getrennten Analysen für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens bzw. des gastroösophagealen Übergangs zeigen ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für beide Tumorentitäten (20). Somit wird davon ausgegangen, dass die Lage des Tumors keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt von Trifluridin/Tipiracil hat und die Gesamtpopulation der Studie TAGS für den naiven indirekten Vergleich im Hinblick auf die bestverfügbare Evidenz herangezogen werden kann.</p> <p><i>Tabelle 1: Übersicht der p-Werte für Interaktion für das Subgruppenmerkmal „Primäre Lage des Tumors“ aus dem Nutzendossier 2019-10-15-D-493</i></p> <table border="1" data-bbox="288 1168 1171 1399"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>p-Wert für Interaktion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>0,5565</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>0,8334</td> </tr> <tr> <td>Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3</td> <td>0,4652</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	p-Wert für Interaktion	Gesamtüberleben	0,5565	SUE	0,8334	Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3	0,4652	
Endpunkt	p-Wert für Interaktion									
Gesamtüberleben	0,5565									
SUE	0,8334									
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3	0,4652									

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
Teilanwendungsgebiet D – Dünndarmkarzinom		
AWG D Seite 20, Zeilen 13-16	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG erachtet die Informationsbeschaffung zur zVT als nicht geeignet, um die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Das läge insbesondere daran, dass Best supportive Care (BSC) nicht als Option der zVT berücksichtigt worden wäre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>MSD erachtet die Informationsbeschaffung als geeignet, die relevante Evidenz zur zVT in Teilanwendungsgebiet D zu identifizieren.</p> <p>Begründung:</p> <p>Im Rahmen der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ kommen neben FOLFIRI, BSC auch Irinotecan, nab-Paclitaxel oder Nivolumab+Ipilimumab in Frage. Diese Auswahl ist basierend auf der Expertise eines klinischen Experten sowie der amerikanischen NCCN Leitlinie im Rahmen der G-BA Beratung festgelegt worden (21). In Deutschland oder Europa gibt es keine Leitlinien zu Behandlungsempfehlungen bei Dünndarmkarzinomen. Der G-BA führte weiter aus, dass bei der Wahl der Therapieoption die klinische Versorgungsrealität in Deutschland angemessen abgebildet werden soll (21). MSD hat sich daher bewusst dafür entschieden, einen Vergleich gegenüber FOLFIRI durchzuführen, da das laut dem klinischen Experten nach Pembrolizumab im vorliegenden Teilanwendungsgebiet den gängigen Therapiestandard darstellt. Eine Suche im Rahmen der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>Informationsbeschaffung nach BSC hätte aus Sicht von MSD keine weiteren relevanten Daten für die vorliegende Nutzenbewertung geliefert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es stellt nicht den Behandlungsalltag in Deutschland dar, Patienten werden nach Vortherapie systemisch behandelt – laut dem klinischen Experten bei Vorliegen einer MSI-H/dMMR mit Pembrolizumab, alternativ mit FOLFIRI. Auch die NCCN Guideline empfiehlt BSC nur, wenn andere Möglichkeiten ausgeschöpft sind (22). • Eine orientierende Recherche nach Quellen in Leitlinien und einschlägigen Datenbanken ergab keine geeignete Studie, die einen Vergleich gegenüber Pembrolizumab erlauben würde. 	
AWG D Seite 21 ff, Zeilen 28 ff	<p>Anmerkung zur Population der Fragestellung auf der Vergleichsseite und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Gesamtpopulation der Studie von Zaanan nicht vollständig das Merkmal MSI-H/dMMR aufweisen könne und die Umsetzung der zVT in Frage gestellt wäre. Es wäre unklar, ob FOLFIRI die geeignete Option im Sinne der zVT darstellen würde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Suche nach FOLFIRI und der naive indirekte Vergleich von Pembrolizumab gegenüber FOLFIRI anhand der AGEO Studie von Zaanan et al. ist aus Sicht von MSD die bestverfügbare Evidenz für die vorliegende</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Teilanwendungsgebiet D. Das Vorgehen sollte trotz der bekannten Unsicherheiten entsprechend für die Nutzenbewertung akzeptiert werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Im Zuge der G-BA Beratung führte die G-BA Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (21, 23). Es gibt keine verfügbare Evidenz bei Dünndarmkarzinomen mit MSI-H/dMMR, die mit Chemotherapie behandelt wurden.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenz bei Dünndarmkarzinomen sehr begrenzt. Die retrospektive AGEO Studie von Zaanan ist bislang die größte Studie bei Patienten mit Dünndarmkarzinomen (24). Patienten wurden entsprechend des Therapiealltages behandelt, es ist davon auszugehen, dass alle Patienten, die mit FOLFIRI behandelt wurden, auch entsprechend für diese Therapie geeignet waren. Der hohe Stellenwert von FOLFIRI im vorliegenden Anwendungsgebiet ist basierend auf der Niederschrift und der darin enthaltenen Expertenmeinung gegeben. Zusammenfassend sollten die Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert und für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
<p>Anwendungsgebiet E – Biliäre Karzinome</p>		

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
AWG E Seite 18, Zeilen 8ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In der G-BA Beratung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie als Best-Supportive-Care (BSC) benannt. Als BSC wird laut G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer klinischen Studie hält der G-BA auch eine Anwendung von systemischen anti-neoplastischen Therapien im Rahmen der Definition einer BSC mit dem Ziel einer Symptomkontrolle für sachgerecht (25). Mit der IQWiG Nutzenbewertung wurde die zVT für biliäre Karzinome in eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe geändert. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), BSC. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Änderung der zVT ist aus Sicht von MSD inhaltlich nachvollziehbar, weil eine antineoplastische Therapie auch aus Sicht von MSD als zweckmäßig erachtet wird. Jedoch ist es bedauerlich, dass Hersteller nicht mehr aktiv über Änderungen der zVT informiert werden. Die Aufnahme von Pemigatinib als neue Option als zVT überrascht nicht. Unter Berücksichtigung der anderen genannten Therapieoptionen FOLFOX und</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>BSC hätte jedoch bereits zum Zeitpunkt der G-BA Beratung im März 2020 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt werden können.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde geändert. MSD hat zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Nutzenbewertung davon Kenntnis erlangt; dementsprechend finden sich keine Angaben zur nun gültigen zVT im Dossier. Im Bereich der Wettbewerbsverfahren gab es die Nutzenbewertung zu Pemigatinib, einer zielgerichteten Therapie bei Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement (26). Da es sich hierbei um ein Verfahren mit Orphan Drug Status handelt, gab es in diesem Verfahren keine Angaben zur zVT und damit keine öffentlich zugängliche Dokumentation aus der die Änderung der zVT im Anwendungsgebiet vor Dossiereinreichung abzuleiten gewesen wäre.</p>	
<p>AWG E Seite 21, Zeilen 24 ff</p>	<p>Anmerkung zur Population der Fragestellung auf der Vergleichsseite und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Gesamtpopulation der Studie ABC-06 wahrscheinlich nur zu einem geringen Anteil Tumore mit MSI-H/dMMR aufweisen und deshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung geeignet wäre. Zudem wäre unklar, inwieweit ASC+FOLFOX eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zVT darstellen würde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Zuge der G-BA Beratung führte die G-BA Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (23). Es gibt keine verfügbare Evidenz bei biliären Tumoren mit MSI-H/dMMR, die mit Chemotherapie behandelt wurden.</p> <p>Insgesamt ist die vorhandene Evidenz bei biliären Karzinomen nach Vortherapie begrenzt. Entsprechend der im Juli 2022 aktualisierten S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome kann als medikamentöse Zweitlinientherapie FOLFOX angeboten werden (27). Grundlage dieser Empfehlung ist wie auch die für den Vergleich gegenüber Pembrolizumab herangezogene Studie ABC-06. Die Studie zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 5,3 Monaten mit ASC auf 6,2 Monate ASC + FOLFOX und etablierte das Regime als Standardtherapie (28). Durch neue zielgerichtete Therapieoptionen wie Pemigatinib aber auch Pembrolizumab wird eine molekulare Charakterisierung der Tumorerkrankung empfohlen.</p> <p>Aus Sicht von MSD gibt es keinen Zweifel daran, dass für Patienten im Rahmen der Studie ABC-06 eine Therapie mit FOLFOX eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zVT darstellt. Das ergibt sich aus der Tatsache, dass sie die Einschlusskriterien der Studie erfüllten und rekrutiert wurden und Pemigatinib als Therapieoption zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht zur Verfügung stand. Das erklärt auch, weshalb der FGFR2-Status weder im Rahmen der ABC-06 Studie noch der KEYNOTE 158 erhoben wurde.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
	Ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator von Pembrolizumab gegenüber FOLFOX anhand der ABC-06 Studie ist aus Sicht von MSD die bestverfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Teilanwendungsgebiet – obwohl der MSI Status bei den Patienten unbekannt ist. Das Vorgehen sollte trotz der bekannten Unsicherheiten entsprechend für die Nutzenbewertung akzeptiert werden.	

Literaturverzeichnis

1. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3219-26.
2. Busch E, Ahadova A, Kosmalla K, Bohaumilitzky L, Pfuderer PL, Ballhausen A, et al. Beta-2-microglobulin Mutations Are Linked to a Distinct Metastatic Pattern and a Favorable Outcome in Microsatellite-Unstable Stage IV Gastrointestinal Cancers. *Front Oncol*. 2021;11:669774.
3. Hirsch D, Gaiser T, Merx K, Weingaertner S, Forster M, Hendricks A, et al. Clinical responses to PD-1 inhibition and their molecular characterization in six patients with mismatch repair-deficient metastatic cancer of the digestive system. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(1):263-73.
4. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
5. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
6. Pietrantonio F, Loupakis F, Randon G, Raimondi A, Salati M, Trapani D, et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden. *Oncologist*. 2020;25(9):803-9.
7. Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncology*. 2022;8(10):1456-65.
8. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207-18.
9. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):895-902.
10. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
11. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-26.

12. Pedersen KS, Foster NR, Overman MJ, Boland PM, Kim SS, Arrambide KA, et al. ZEBRA: A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Small-Bowel Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2021;27(13):3641-8.
13. Snow T, Swaminathan A, Snider J, Schrock AB, Li G, Alexander BM, et al. Characteristics and outcomes of real-world (RW) patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors treated with pembrolizumab monotherapy (P) after FDA approval. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):3060.
14. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. Clin Cancer Res. 2020;26(9):2124-30.
15. Bellone S, Roque DM, Siegel ER, Buza N, Hui P, Bonazzoli E, et al. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability. Cancer. 2022;128(6):1206-18.
16. Gemeinsamer B. Beschluss 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)
Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab)2022
17.11.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5518/2022-07-07_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-755_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer B. Beschluss 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: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Lenvatinib)2022
17.11.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5519/2022-07-07_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-759_BAnz.pdf.
18. Sharp MSD, Dohme Gmb H. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.
19. Servier Deutschland Gmb H. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. Stand: 02.10.2019/2019 03.05.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/b26ef5ca3b5625d96ff6cc3a40fa5825/2019-10-02_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf.
20. Mansoor W, Arkenau HT, Alsina M, Shitara K, Thuss-Patience P, Cuffe S, et al. Trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis from the phase 3 TAGS study. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2021;24(4):970-7.
21. Gemeinsamer B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-408. Stand: 22. Dezember. 2021.

22. Benson AB, Venook AP, Pedersen KS, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, et al. Small Bowel Adenocarcinoma, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Stand: 9. März2022 09.06.2022. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1495>.
23. Gemeinsamer B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-404. Stand: 21. April. 2021.
24. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiot-Bidault A, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer*. 2011;117(7):1422-8.
25. Gemeinsamer B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-410 - Pembrolizumab zur Behandlung des vorbehandelten, nicht-resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms. Stand: 22. Dezember. 2021.
26. Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie)2021 17.11.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf.
27. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 2.0. AWMF-Registernummer 032/053OL. Stand: Juni2021 01.07.2021. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf.
28. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):690-701.

Anhang A

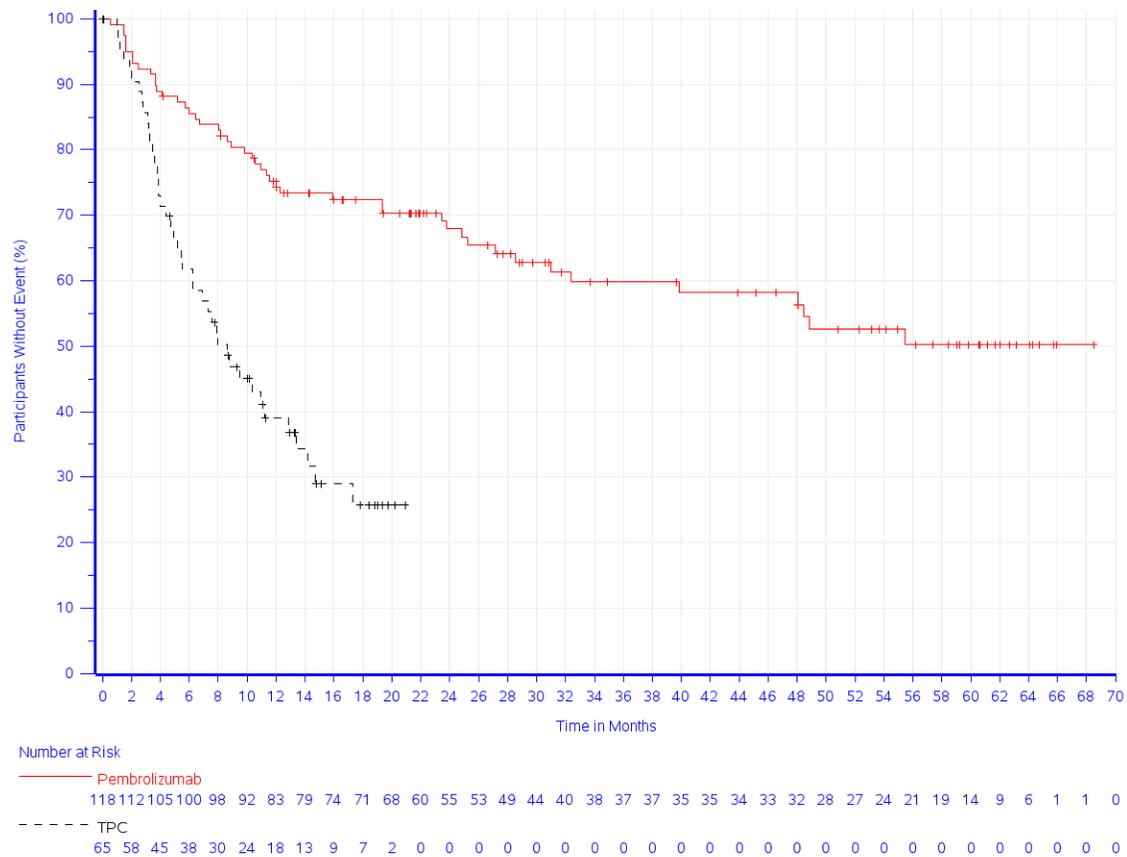
Teilanwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom

Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen den Studien KEYNOTE 158 / Bellone et al. und der Studie KEYNOTE 775

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – KEYNOTE 158 / Bellone et al. vs. KEYNOTE 775

	Pembrolizumab			TPC			Pembrolizumab vs. TPC	
	Participants with Event n (%) ^a	Median Time ^b in Months [95 %-CI]	Not reached [32.4; -]	Participants with Event n (%) ^c	Median Time ^b in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Overall Survival	118 47 (39.8)	Not reached [32.4; -]		65 42 (64.6)	8.6 [5.5; 12.9]	0.28 [0.17; 0.44]	< 0.001	

a: Number of participants: Taken from KEYNOTE 158, all-participants-as-treated population for efficacy analysis with Database Cutoff Date: 15OCT2021 and Bellone et al. 2021
b: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
c: Number of participants: Data taken from Makker et al (2021) based on dMMR participants from the protocol KN775
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
CI: Confidence Interval; TPC: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel



Pembrolizumab data taken from KN158 and Bellone et al. 2021; TPC data taken from Makker et al (2021) based on dMMR participants from the standard of care arm for protocol KN775

Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021), Overall survival

Abbildung 1: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 / Bellone et al. und der Studie KEYNOTE 775

In dem naiven indirekten Vergleich der beiden Studien KEYNOTE 158 gepoolt mit Bellone et al. im Vergleich zur Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,17; 0,44]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde unter Therapie mit Pembrolizumab nicht erreicht. Unter Therapie nach Maßgabe des Arztes lag die mediane Überlebenszeit bei 8,6 Monaten.

5.2 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	17. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/ Keytruda® (neues Anwendungsgebiet: Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms (MSI-H oder dMMR) nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie; Vorgangsnummer 2022-08-01-D-838)
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“ (Eisai 2022)• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai 2022)• „Lenvima® ist indiziert in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.“ (Eisai 2022) <p>Im Rahmen des sog. LEAP-Studienprogrammes (Lenvatinib + Pembrolizumab) werden u.a. die folgenden Indikationserweiterungen angestrebt:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (metastatic colorectal cancer, mCRC), die nach vorheriger Behandlung progredient geworden sind bzw. diese nicht mehr vertragen haben. Vorherige Therapien umfassen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen sowie BRAF (V600E)-Inhibitoren. <p>Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-017-02/E7080-G000-325/LEAP-017 läuft seit März 2021. Mit einer Einreichung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wird im Juli 2023 gerechnet.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Keytruda® lautet:</p> <p>„KEYTRUDA ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none">– zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms.– zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie.“ (MSD Sharp & Dohme GmbH 2022) <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Keytruda® im Anwendungsgebiet metastasiertes Kolorektalkarzinom betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p>In Teil II Kapitel 1.3 des IQWiG Berichtes Nr. 1438 stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die von dem Hersteller MSD Sharp & Dohme GmbH vorgenommene Ableitung der Zielpopulation für Pembrolizumab dar und bewertet diese Vorgehensweise. Nach den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine Spanne von 580 bis 1.468 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. (IQWiG 2022)</p> <p>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen, wird wie folgt durch das IQWiG kommentiert:</p> <p>„Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar. Dabei führt das Vorgehen des pU innerhalb der Schritte 3a (Stadium IV bei Erstdiagnose) und 3b2 (Progression ins Stadium IV) jeweils tendenziell zunächst zu einer Überschätzung, wohingegen durch Unterschätzungen und unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten in anderen Schritten die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet ist.“ (IQWiG 2022)</p> <p>Der Kommentar ist insoweit nur schwer nachvollziehbar, da das IQWiG nicht explizit ausführt, in welchem konkreten Ausmaß die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Unter- und Obergrenze der Zielpopulation von den nach Ansicht des IQWiG zu erwarteten Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation abweichen.</p> <p>Das IQWiG führt hierzu keine ausreichenden Daten und Referenzen an.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde.</p> <p>Obwohl das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers rechnerisch weitgehend nachvollziehbar ist, ist es methodisch teilweise nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers führt tendenziell zunächst zu einer Überschätzung, wohingegen durch Unterschätzungen und unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten in anderen Schritten die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet ist.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eisai bittet das IQWiG um eine Konkretisierung (inklusive Quellenangaben) der Vorschläge zur Ableitung der Zielpopulation, die nicht mit Unsicherheit behaftet ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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. Eisai GmbH 2022. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand: April 2022.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 15.11.2022.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH 2022. *Fachinformation Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2022.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 15.11.2022.
3. IQWiG (2022). IQWiG-Berichte – Nr. 1438. Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/862/#nutzenbewertung>. Abgerufen am: 01.11.2022.

5.3 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	17.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) <i>Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR</i> <i>2022-08-01-D-838</i>
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller von zielgerichteten onkologischen Therapien nimmt die Lilly Deutschland GmbH nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), dem Bericht Nummer 1438 (Auftrag: A22-75; Version 1.0; Stand: 24.10.2022) für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) im Anwendungsgebiet des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR.</p> <p>In diesem Dokument wird zu folgendem Aspekt Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Kritik an der Methodik der Matching-adjustierten indirekten Vergleiche	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland 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)
I.16	<p><i>„Die vom pU vorgelegten MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [11]. Darüber hinaus sind bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten durchgeführt werden [17]. Die MAIC-Analyse berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.“</i></p> <p>Anmerkung: Der pU nutzt in seinem vorgelegten Dossier den Ansatz der Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC), um indirekte Vergleiche durchzuführen und Unterschiede zwischen Teilpopulationen adäquat zu berücksichtigen. Der MAIC ist eine Form der nicht-parametrischen Gewichtung (non-parametric likelihood reweighting), der bei indirekten Vergleichen Anwendung findet und besonders in Situationen, in denen für die Vergleichsstudie nur begrenzt patientenindividuelle Daten zur Verfügung stehen, geeignet ist. Die Vorgehensweise des MAIC ist sehr ähnlich zur Methode der Gewichtung über den inversen Propensity Score. Beim MAIC wird auf die Momentenmethode zurückgegriffen, um die Koeffizienten zu schätzen. Durch die Momentenmethode werden die mittleren Werte der Kovariablen zwischen den gewichteten patientenindividuellen Daten und der geeigneten Zielpopulation exakt ausgeglichen.</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH stimmt nicht darin überein, neuere Methoden regelhaft abzulehnen, die versuchen, für die hier vorliegende spezielle Situation, d.h. für die Bewertung neuer klinischer Konzepte, Lösungen zu finden. Remiro-Azocar et al. vergleichen verschiedene solcher Methoden</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MAIC-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland 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>in einer 2021 veröffentlichten Simulationsstudie im Falle von begrenztem Zugang zu individuellen Patientendaten (1). Sie kamen zu dem Schluss, dass MAIC zu unverzerrten Schätzungen des Behandlungseffekts führen, wenn keine Verletzungen der getroffenen Annahmen vorliegen. Die Methoden wurden in einer Vielzahl von Situationen evaluiert, wobei der Stichprobenumfang der Studie, die Effektstärke der Kovariaten, der prognostische Effekt der Kovariaten, die Unausgewogenheit/Überlappung der Kovariaten und der Grad der Korrelation der Kovariaten variiert worden sind. MAIC wurden zudem in zahlreichen Indikationsgebieten zur Unterstützung von Erstattungsanträgen und Publikationen angewandt (2) sowie in den Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) als gültiger Ansatz für den Vergleich von einarmigen Studien anerkannt (3). Insofern sollte MAIC nicht von vornherein kategorisch in dieser Situation abgelehnt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Lilly ist somit der Auffassung, dass der MAIC - trotz methodischer Limitationen - eine geeignete Methode für einen indirekten Vergleich von neuartigen zielgerichteten Therapien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der hier vorliegenden speziellen Situation darstellen kann.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Remiro-Azocar, A., A. Heath and G. Baio (2021). "Methods for population adjustment with limited access to individual patient data: A review and simulation study." Res Synth Methods **12**(6): 750-775.
2. Garcia-Foncillas, J., C. Bokemeyer, A. Italiano, K. Keating, N. Paracha, M. Fellous, M. Marian, M. Fillbrunn, W. Gao, R. Ayyagari and U. Lassen (2022). "Indirect Treatment Comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in Treating Patients with TRK Gene Fusion Cancers." Cancers (Basel) **14**(7).
3. David M. Phillippo, A. E. A., Sofia Dias, Stephen Palmer, Keith R. Abrams and N. J. Welton (2016). NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: METHODS FOR POPULATION-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS IN SUBMISSIONS TO NICE. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>.

5.4 Stellungnahme Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie

Datum	18.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	Prof. Reinhard Büttner Uniklinik Köln/Pathologie

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Die effektive Immuntherapie dieser Tumoren nach sekundärem Progress bei Versagen der Erstlinientherapie adressiert einen besonderen „Medical Need“, da für die meisten der Patienten in der Systemerkrankung ihr Schicksal besiegelt ist und keine weiteren effektiven Therapien zur Verfügung stehen. Dies gilt insbesondere für Magenkarzinome, einschließlich der Karzinome des Gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die hinsichtlich Therapie, Epidemiologie und Histologie identisch zu Magenkarzinomen zu werten sind, ebenso auch für die biliären Karzinome und Dünndarmkarzinome, die typischerweise erst in den fortgeschrittenen Stadien III und IV diagnostiziert werden.</p> <p>2. Im Kölner Institut für Pathologie wurden in Zusammenarbeit mit Europäischen Konsortien sowohl die Rate von MSI-H Tumoren wie deren klinische Charakteristika in zahlreichen Publikationen gut dokumentiert (Quaas et al., 2022, Quaas et al., 2019, Quaas et al., 2021), so dass hierzu auch im Zusammenhang mit weiteren europäischen Studien gute Daten vorliegen. So rechnen wir mit etwa</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>7% MSI-H Kolonkarzinomen im Stadium IV, 5% MSI-H Magen- und Gallengangskarzinomen im Stadium III/IV und 20% MSI-H Dünndarmkarzinomen im Stadium IV. Dabei ist zu berücksichtigen, dass klinisch und epidemiologisch die GEJ Karzinome (Gastroösophageale Junction) den Magenkarzinomen zugerechnet werden, so dass diese in fast allen internationalen Publikationen auch zusammengefasst werden. Diese Methodik entspricht dem internationalen Standard. Die Primärdiagnose eines Magenkarzinoms im Stadium I/II ist eher selten, die des biliären- und Dünndarmkarzinoms in frühen Stadien I/II extrem selten, so dass hier die publizierten Inzidenzen an MSI-H Tumoren mit denen der fortgeschrittenen Stadien gleichgesetzt werden können.</p> <p>3. Die Rate an MSI-H Tumoren in fortgeschrittenen Tumorstadien ist generell häufig niedriger als die der Mikrosatelliten-stabilen (MSS) Tumoren, da wir bei lokal begrenzten Tumoren häufig noch von einer Kontrolle über das Immunsystem ausgehen. Dennoch sind die publizierten Raten signifikant und Prognose dieser Patienten schlecht. Der etwas geringeren Frequenz von MSI-H Tumoren in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV steht die epidemiologisch</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zunehmende Frequenz gegenüber. Wir sehen in Europa zunehmend mehr MSI-H-Karzinome bei älteren Patienten, da die molekulare Grundlage dieser Tumoren (sporadische Methylierung des MLH1-Promotors) mit dem Alter vermehrt auftritt. Da gleichzeitig die allgemeine Lebenserwartung besser geworden ist (deutliche Verbesserung der Behandlungsoptionen kardialer oder vaskulärer Erkrankungen, u.a.) steigt die Notwendigkeit einer adäquaten onkologischen Behandlung in kurativer Intention insbesondere auch für ältere Patienten. Auswertungen der Keynote 062 Studie zeigen, dass MSI-H Magenkarzinome signifikant besser auf Pembrolizumab (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) ansprechen im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie, so dass bei MSI-H Karzinomen eine kurativ-intendierte Behandlungsstrategie heute die (zusätzliche) Gabe von Immuncheckpointinhibitoren wie Pembrolizumab beinhalten muss (Chao et al., 2021). Darüber hinaus hat eine gepoolte europäische Analyse von drei großen Kohorten große Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit MSI-H-Magenkarzinomen aufgedeckt, die jedoch auch mit einem 5-years overall survival von 34.7% bei Männern und 69,7% bei Frauen eine sehr schlechte bzw</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schlechte Prognose aufweisen, so dass hier mit der neuen Möglichkeit einer effizienten Immuntherapie in der Zweitlinie bei Tumorprogress ein deutlicher Zugewinn an Lebensjahren zu erwarten ist (Quaas et al., 2022). Bei Männern gibt es bei MSI-H und MSS Magenkarzinomen keinen messbaren Unterschied in 5-Jahres Überleben.</p> <p>4. Mittlerweile steht auch mit der Immunhistochemie der Mikrosatelliten Reparaturenzyme eine vergleichsweise kostengünstige und sehr zuverlässige Methode zu Bestimmung des dMMR/MSI-H Status zur Verfügung (Ruschoff et al., 2021). Wir erwarten, dass dadurch die Rate an diagnostizierten MSI-H Tumoren in Deutschland signifikant ansteigt und somit der gesamte therapeutische Nutzen und Zugewinn an Lebenszeit durch eine Immuntherapie auch erreicht werden kann. Dazu sind bei der Qualitätsinitiative Pathologie (QuiP) mittlerweile Instrumente zum Monitoring und zur Qualitätssicherung entwickelt worden, die allen diagnostisch tätigen Pathologen zur Verfügung stehen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

- CHAO, J., FUCHS, C. S., SHITARA, K., TABERNERO, J., MURO, K., VAN CUTSEM, E., BANG, Y. J., DE VITA, F., LANDERS, G., YEN, C. J., CHAU, I., ELME, A., LEE, J., OZGUROGLU, M., CATENACCI, D., YOON, H. H., CHEN, E., ADELBERG, D., SHIH, C. S., SHAH, S., BHAGIA, P. & WAINBERG, Z. A. 2021. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 7, 895-902.
- QUAAS, A., BIESMA, H. D., WAGNER, A. D., VERHEIJ, M., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., SCHOEMIG-MARKIEFKA, B., PAMUK, A., ZANDER, T., SIEMANOWSKI, J., SIKORSKA, K., EGTHUIJSEN, J. M. P., MEERSHOEK-KLEIN KRANENBARG, E. M., VAN DE VELDE, C. J. H., BUETTNER, R., ALAKUS, H., CATS, A., YLSTRA, B., VAN LAARHOVEN, H. W. M. & VAN GRIEKEN, N. C. T. 2022. Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer - A pooled analysis of three European cohorts. *Eur J Cancer*, 173, 95-104.
- QUAAS, A., HEYDT, C., WALDSCHMIDT, D., ALAKUS, H., ZANDER, T., GOESER, T., KASPER, P., BRUNS, C., BRUNN, A., ROTH, W., HARTMANN, N., BUNCK, A., SCHMIDT, M., BUETTNER, R. & MERKELBACH-BRUSE, S. 2019. Alterations in ERBB2 and BRCA and microsatellite instability as new personalized treatment options in small bowel carcinoma. *BMC Gastroenterol*, 19, 21.
- QUAAS, A., REHKAEMPER, J., RUESCHOFF, J., PAMUK, A., ZANDER, T., HILLMER, A., SIEMANOWSKI, J., WITTIG, J., BUETTNER, R., PLUM, P., POPP, F., GEBAUER, F., BRUNS, C. J., LOESER, H., ALAKUS, H. & SCHOEMIG-MARKIEFKA, B. 2021. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Front Oncol*, 11, 569475.
- RUSCHOFF, J., BARETTON, G., BLAKER, H., DIETMAIER, W., DIETEL, M., HARTMANN, A., HORN, L. C., JOHRENS, K., KIRCHNER, T., KNUCHEL, R., MAYR, D., MERKELBACH-BRUSE, S., SCHILDHAUS, H. U., SCHIRMACHER, P., TIEMANN, M., TIEMANN, K., WEICHERT, W. & BUTTNER, R. 2021. MSI testing : What's new? What should be considered? *Pathologe*, 42, 110-118.

5.5 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anerkennung indirekter Vergleiche</p> <p>In der vorliegenden IQWiG-Dossierbewertung A22-75 wurde für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei der Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) vom pharmazeutischen Unternehmer adjustierte und nicht-adjustierte indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator vorgelegt. Diese werden vom IQWiG aus methodischen Gründen nicht akzeptiert.</p> <p>Ebenso rät das IQWiG in seinem aktuellen Methodenpapier weiterhin von der routinemäßigen Anwendung indirekter Vergleiche aufgrund „<i>noch zahlreiche[r] ungelöste[r] methodische[r] Probleme</i>“ ab (IQWiG 2022). Jedoch werden indirekte Vergleiche explizit in § 4 Abs. 7 AM-NutzenV als Möglichkeit zum Nachweis eines Zusatznutzens genannt, sofern keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt oder die vorliegende direkt vergleichende Evidenz nicht ausreichend zur Bewertung des Zusatznutzens ist.</p> <p>Indirekte Vergleiche sollten – sofern keine direkten vergleichenden Daten vorliegen oder diese nicht ausreichen – als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels akzeptiert und herangezogen werden. Insbesondere für kleine Patientenpopulationen mit spezifischen Mutationen, die besonders von einer zielgerichteten Therapie profitieren, sind randomisierte Studien schwer zu realisieren.</p>	<p>Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie KEYNOTE 164 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Zur Einordnung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab führt der pharmazeutische Unternehmer eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und teilt in zwei Fragestellungen auf. Auf der Vergleichsseite sucht der pharmazeutische Unternehmer für seine Fragestellung A1 ausschließlich nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen mit oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen, für seine Fragestellung A2 wird die Suche auf der Vergleichsseite auf Studien mit Trifluridin/Tipiracil beschränkt.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die vorgelegten Daten zum einen nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren, zum anderen die Informationsbeschaffung bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung durch eine Aufteilung in zwei Patientengruppen und die damit einhergehende Einschränkung der Informationsbeschaffung auf die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Therapieoptionen unvollständig ist.</p> <p>Zudem werden bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme Ergebnisse aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren verglichen. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MAIC-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei nicht randomisierten Vergleichen</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 21.11.2022.

5.6 Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab, kolorektales Karzinom
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des kolorektalen Karzinoms. Pembrolizumab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab</p> <table border="1" data-bbox="165 995 1370 1283"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine</td> <td>patientenindividuelle Therapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Keine	patientenindividuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
Keine	patientenindividuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen.• Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 164, eine offene, einarmige Kohortenstudie zur Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Pat. mit kolorektalem Karzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR. Auf der Basis der Anzahl von Vortherapien hat der pharmazeutische Unternehmer zwei Subpopulationen gebildet.• Pembrolizumab führte zu einer Ansprechrates von etwa 33% und einem medianen progressionsfreien Überleben von etwa 4,1 Monaten. Bei Pat. mit einer systemischen Vortherapie war der Median der Gesamtüberlebenszeit zum Datenschnitt nicht erreicht. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse historischer Vergleiche zum Einsatz von Chemotherapie bei Pat. mit MSI-H/dMMR.• Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab in KEYNOTE 164 entspricht den bisherigen Erfahrungen.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab auf der Basis von KEYNOTE 158 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie und Nachweis von MSI-H/dMMR haben wir jetzt zwei Therapiemöglichkeiten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Nivolumab / Ipilimumab- Pembrolizumab Monotherapie.	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Entscheidung zwischen Mono- oder Kombinationstherapie wird sich vor allem am Nebenwirkungsprofil orientieren.	
<p>2. Einleitung</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.</p> <p>Die Prognose von Pat. mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Für die Mehrzahl von Pat. im Stadium IV ist das primäre Therapieziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d.h. die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit.</p> <p>Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Für Pat., deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel, dem <i>BRAF</i>- sowie dem <i>RAS</i>-Status und dem MSI-Status bestimmt. Die Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie erfolgt individualisiert [1, 2].</p> <p>Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert [3, 4]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Defekten der homologen DNS-</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>Rekombination. Diese treten bei bis zu 15% der Pat. mit kolorektalem Karzinom auf. Etwa ein Fünftel dieser Defekte ist hereditär, die Mehrzahl ist erworben [5-8]. Die genetische Grundlage dieser Defizienz ist unterschiedlich. Bei etwa 80% der erworbenen (sporadischen) Defekte liegt eine Methylierung des Promoters von <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>Bereits zugelassen ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H bei Pat. nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie. Nivolumab + Ipilimumab führte zu einer Remissionsrate von 65% sowie nach 52 Monaten zu einer Rate der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa 50% und der Gesamtüberlebenszeit von etwa 70% [10]. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der erwarteten Überlebensraten in diesem Kollektiv .</p> <p>Daten zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalen Karzinom nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit MSI-H, metastasiertem kolorektalen Karzinom nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrollen</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CA209-142, [9]</td> <td>≥1 Vortherapie</td> <td></td> <td>Nivolumab</td> <td>74</td> <td>31,1⁶</td> <td>n. e.⁷</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>CA209-142,</td> <td>≥1</td> <td></td> <td>Nivolumab</td> <td>119</td> <td>64,7</td> <td>n. e.</td> <td>n. e.</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrollen	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	CA209-142, [9]	≥1 Vortherapie		Nivolumab	74	31,1 ⁶	n. e. ⁷	n. e.	CA209-142,	≥1		Nivolumab	119	64,7	n. e.	n. e.						
Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrollen	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)																								
CA209-142, [9]	≥1 Vortherapie		Nivolumab	74	31,1 ⁶	n. e. ⁷	n. e.																								
CA209-142,	≥1		Nivolumab	119	64,7	n. e.	n. e.																								

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[10]	Vortherapie		+ Ipilimumab					
KEYNOTE 164, [11]	≥1 Vortherapie MSI-H/dMMR		Pembrolizu mab	30	33,3	4,1	n. e.	
	≥2 Vortherapie n		Pembrolizu mab	94	34,0	4,0	34,4	
¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie ; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie ; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie festgelegt. Das ist grundsätzlich nachvollziehbar. Bereits zugelassen in dieser Indikation ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. In der Versorgungsrealität ist Nivolumab / Ipilimumab eine Vergleichstherapie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 164, eine internationale, Phase II- Kohortenstudie. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer differenziert die Studienpopulation nach der Zahl der Vortherapien.</p> <p>Datenschnitt für das Dossier war der 19. Februar 2021.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von KEYNOTE 164 mit Daten einer Registerstudie der französischen AGEO [12], mit Daten aus den Studie RE COURSE und TERRA zur Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, 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>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktären, kolorektalen Karzinomen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Bei Pat. mit einer vorherigen systemischen Vortherapie war der Median der Gesamtüberlebenszeit beim Datenschnitt noch nicht erreicht, die Überlebensrate lag nach 36 Monaten bei 54,8%. Bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien lag die mediane Überlebenszeit bei 34,4 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Endpunkt von KEYNOTE 164. Der Median des progressionsfreien Überlebens lag bei 4,1 bzw. 4,0 Monaten. Die Ansprechrate betragen 33,3 bzw. 34,0 %.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, 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>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität werden im Dossier nicht dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen In der Gesamtstudie KEYNOTE 164 mit insgesamt 124 Pat. lag die Rate von Nebenwirkungen bei 66%, im CTCAE Grad 3/4 bei 16% in der ersten und bei 13% in der zweiten Kohorte. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Hypothyreose, Hyperthyreose und Pankreatitis.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG Das Fazit ist: Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, 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>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: 3</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Kolorektale Karzinome mit MSI-H/dMMR gehören zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Ansprechrate auf Immuncheckpoint-Inhibitoren. Inzwischen wird in unterschiedlichen Studien getestet, ob der frühe Einsatz in der neoadjuvanten Situation sogar zu einer Reduktion lokaler Maßnahmen und damit zur Reduktion von Langzeitbelastungen z. B. durch ein Ileostoma führen kann.</p> <p>Im Kontext dieser Nutzenbewertung zu diskutieren sind:</p>	<p>Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie KEYNOTE 164 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Zur Einordnung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab führt der pharmazeutische Unternehmer eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und teilt in zwei Fragestellungen auf. Auf der Vergleichsseite sucht der pharmazeutische Unternehmer</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)
	<p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten indirekter Vergleichs mit Daten einer retrospektiven Studie der AGEO und mit Trifluridin/Tipiracil vor. Hier ist der Vorteil von Pembrolizumab beeindruckend. Dennoch ist ein solcher Vergleich schwierig, insbesondere weil die Relevanz des Biomarkers dMMR/MSI-H in RECOURSE nicht analysiert wurde.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von Pembrolizumab. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter FOLFOX in ABC-06 bei 69% lag.</p> <p>Bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie und Nachweis von MSI-H/dMMR haben wir jetzt zwei Therapiemöglichkeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab / Ipilimumab - Pembrolizumab Monotherapie. 	<p>für seine Fragestellung A1 ausschließlich nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen mit oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen, für seine Fragestellung A2 wird die Suche auf der Vergleichsseite auf Studien mit Trifluridin/Tipiracil beschränkt.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die vorgelegten Daten zum einen nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren, zum anderen die Informationsbeschaffung bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung durch eine Aufteilung in zwei Patientengruppen und die damit einhergehende Einschränkung der Informationsbeschaffung auf die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Therapieoptionen unvollständig ist.</p> <p>Zudem werden bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme Ergebnisse aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren verglichen. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, 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>Die Entscheidung zwischen Mono- oder Kombinationstherapie wird sich vor allem am Nebenwirkungsprofil orientieren.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MAIC-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.</p> <p>Für Fragestellung A1 des pharmazeutischen Unternehmers liegt darüber hinaus kein Effekt für das Gesamtüberleben für den in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt. Weiterhin ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich, da keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen vorliegen.</p> <p>Für Fragestellung A2 des pharmazeutischen Unternehmers wurde das zulassungsbegründende Kriterium MSI-H bzw. dMMR nur auf der Interventions-, nicht jedoch auf der Vergleichsseite berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, 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)
		In der Literatur, den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und den Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung wird einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in bestimmten Tumorstadien ein prognostischer Stellenwert beigemessen, wonach dieser Aspekt für die Vergleichbarkeit bestimmter Patientenpopulationen potentiell relevant sein kann.

Literaturverzeichnis

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596)
4. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413, 2017. DOI: [10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733)
5. Zlobec I, Kovac M, Erzberger P, et al. Combined analysis of specific KRAS mutation, BRAF and microsatellite instability identifies prognostic subgroups of sporadic and hereditary colorectal cancer. *Int J Cancer* 127:2569-2575, 2010. DOI: [10.1002/ijc.25265](https://doi.org/10.1002/ijc.25265)
6. Arnold CN, Goel A, Compton C, et al. Evaluation of microsatellite instability, hMLH1 expression and hMLH1 promoter hypermethylation in defining the MSI phenotype of colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 3:73-78, 2004. DOI: [10.4161/cbt.3.1.590](https://doi.org/10.4161/cbt.3.1.590)
7. Goel A, Boland CR. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology* 143:1442-1460.e1. 2012. DOI: [10.1053/j.gastro.2012.09.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.032)
8. Innocenti F, Ou F-S, Qu X, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol* 37:1217-1227. 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.01798](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01798)
9. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:1182-1191, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9)
10. Overman MJ, Lonardi S, Wong KY et al.: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36:773-779, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901)
11. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 38:11-19, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02107](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107)
12. Tougeron D, Sueur B, Zaanani A et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer* 147:285-296, 2020. DOI: [10.1002/ijc.32879](https://doi.org/10.1002/ijc.32879)
13. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-294-1>

5.7 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist u.a. zugelassen für Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR; nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit unter anderem der Art und Anzahl der Vortherapien fest und definiert dabei auch eine Auswahl verschiedenster Wirkstoffkombinationen. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</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 dargelegt werden. 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</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 temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:

5.8 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda 2022-08-01-D-838
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstraße 29</i> <i>80636 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) zur Behandlung von Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), darunter das nicht resezierbare oder metastasierende Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie (1), angezeigt.</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie in Verkehr gebracht (2). Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hierzu wurde am 20.01.2022 veröffentlicht (3).</p> <p>B-MS hat somit Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Therapeutischer Bedarf und Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz

Für eine Auswahl von Entitäten mit MSI-H oder dMMR (Kolorektalkarzinom, Endometriumkarzinom, Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom) wurde eine tumoragnostische Zulassung auf Grundlage der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden ausgesprochen (4).

Die Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR stellen nur einen geringen Anteil der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom dar (6,3 – 9,7 %), wobei für diese Patienten bis vor kurzem keine spezifisch zugelassenen Therapien vorhanden waren. Vor allem die heterogen geprägte patientenindividuelle Therapiewahl behindert die Durchführung einer RCT durch das Erfordernis einer multiplen Stratifizierung. (5)

Vor dem Hintergrund der mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Basket-Studie und erfolgten Zulassung auf Basis der Datengrundlage der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, sowie im Sinne der bestverfügbaren Evidenz (6), dem aus Sicht des CHMP festgestellten hohen medizinischen Bedarfs bei den von der Zulassung umfassten Entitäten (4) und dem Umstand einer Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für eine tumorübergreifende Zulassung, sollte die vorgelegte Evidenz in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie KEYNOTE 164 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Zur Einordnung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab führt der pharmazeutische Unternehmer eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und teilt in zwei Fragestellungen auf. Auf der Vergleichsseite sucht der pharmazeutische Unternehmer für seine Fragestellung A1 ausschließlich nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen mit oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen, für seine Fragestellung A2 wird die Suche auf der Vergleichsseite auf Studien mit Trifluridin/Tipiracil beschränkt.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die vorgelegten Daten zum einen nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren, zum anderen die Informationsbeschaffung bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung durch eine Aufteilung in zwei Patientengruppen und die damit einhergehende Einschränkung der Informationsbeschaffung auf die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Therapieoptionen unvollständig ist.

Zudem werden bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme Ergebnisse aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren verglichen. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MAIC-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.

	<p>Für Fragestellung A1 des pharmazeutischen Unternehmers liegt darüber hinaus kein Effekt für das Gesamtüberleben für den in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt. Weiterhin ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich, da keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen vorliegen.</p> <p>Für Fragestellung A2 des pharmazeutischen Unternehmers wurde das Zulassungsbegründende Kriterium MSI-H bzw. dMMR nur auf der Interventions-, nicht jedoch auf der Vergleichsseite berücksichtigt.</p> <p>In der Literatur, den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und den Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung wird einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in bestimmten Tumorstadien ein prognostischer Stellenwert beigemessen, wonach dieser Aspekt für die Vergleichbarkeit bestimmter Patientenpopulationen potentiell relevant sein kann.</p>
--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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. Merck Sharp & Dohme B. V. (2022) *Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: September 2022. [Letzter Zugriff: 22.11.2022] URL: www.fachinfo.de
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2022) *Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Mai 2022 [Letzter Zugriff: 22.11.2022] URL: www.fachinfo.de
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022) *Beschluss 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): Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie, Kombination mit Ipilimumab)*. [Letzter Zugriff: 22.11.2022] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5232/2022-01-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-717_BAnz.pdf
4. MSD Sharp & Dohme GmbH (2022) *Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3A* [Letzter Zugriff: 22.11.2022] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5984/2022_07_18_Modul3A_Pembrolizumab.pdf
5. MSD Sharp & Dohme GmbH (2022) *Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A* [Letzter Zugriff: 22.11.2022] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5985/2022_07_18_Modul4A_Pembrolizumab.pdf
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022) *Verfahrensordnung. Stand: 17. August 2022. § 5 (8) Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer* [Letzter Zugriff: 22.11.2022] URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Dezember 2022
von 15.15 Uhr bis 16.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Steck
Herr Dr. Gürlevik
Herr Wiefarn
Frau Rettelbach

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr PD Dr. Thuss-Patience
Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Vogel
Herr Prof. Dr. Möhler

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Köln (Institut für Pathologie):**

Herr Prof. Dr. Büttner

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Sehouli (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO):**

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Hecker
Frau Stein

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Rämsch
Frau Wagenschieber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Knöhr
Herr Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Schefe
Frau Dr. Lutter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes
Herr Dr. Lauenstein

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer letzten Anhörung heute im Unterausschuss Arzneimittel, die zugleich die sportlichste wird! Wir haben fünf verschiedene neue Anwendungsgebiete von Pembrolizumab, über die wir uns unterhalten wollen. Ich werde die einzelnen Anwendungsgebiete jeweils getrennt aufrufen, weil man dann systematischer und vernünftiger diskutieren kann. Ich will zunächst die Formalia abhandeln. Wir sprechen über Pembrolizumab D-838 Kolorektalkarzinom, D-839 Endometriumkarzinom, D-840 Magenkarzinom, D-841 Dünndarmkarzinom und D-842 biliäres Karzinom. Wir haben zu den einzelnen Teilen des Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG vom 24.10.2022 eine Reihe von Stellungnahmen bekommen, die ich bei den jeweiligen Einzeldossiers aufrufe.

Für die heutige Anhörung haben wir verschiedene Anmeldungen erhalten. Ich frage zu Beginn die Anwesenheit gesammelt ab, damit wir dem Wortprotokoll Genüge tun. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für MSD Sharp & Dohme, sind wie bei den beiden vorherigen Anhörungen Frau Rettelbach, Frau Dr. Steck, Herr Dr. Gürlevik und Herr Wiefarn zugeschaltet, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Privatdozent Dr. Thuss-Patience und Herr Professor Dr. Arnold, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Vogel und Herr Professor Dr. Möhler, für das Institut für Pathologie vom Universitätsklinikum Köln Herr Professor Dr. Büttner – Herr Professor Dr. Sehouli von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ist nicht eingeloggt –

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diesen Part übernimmt Herr Dr. Grabowski!)

– okay –, von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Herr Dr. Grabowski, für Amgen Herr Dr. Hecker und Frau Stein, für Lilly Frau Rämisch und Frau Wagenschieber, für Eisai Frau Knöhr und Herr Mehlig, für GlaxoSmithKline Herr Dr. Scheffe und Frau Dr. Lutter, für Medac Herr Dr. Johannes und Herr Dr. Lauenstein sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch ein klinischer Experte oder anderer Stellungnehmer eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann beginne ich mit dem Dossier 838, Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach Kombinationstherapie. Hier haben Stellungnahmen abgegeben der pharmazeutische Unternehmer, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Lilly, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie das Institut von Herrn Professor Dr. Büttner. – Wer beginnt für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Rettelbach, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, an dieser Stelle auf unsere Sicht der Dinge einzugehen, und zwar für alle Teilanwendungsgebiete. Ich möchte Ihnen unser Kollegium vorstellen. Herr Wiefarn, HTA, hat das Dossier erstellt. Frau Steck leitet bei uns im Bereich Market Access Onkologie das Team unter anderem in dieser Indikation. Herr Gürlevik ist der Kollege von Medical Affairs, der unter anderem für MSI-high zuständig ist. Mein Name ist Anja Rettelbach. Ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Sie haben es eingangs gesagt: Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab wurde mit der Zulassung bei vorbehandelten Erwachsenen um fünf solide Tumore mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität, kurz MSI-high, oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz, dMMR, erweitert. Grundlage sind die Phase-II-Studie KEYNOTE 164 und die Basketstudie KEYNOTE 158; letztere wurde tumorentitätenübergreifend und biomarkerbasiert aufgesetzt.

Leider sieht die frühe Nutzenbewertung noch keine Regelung für diese tumorübergreifenden biomarkerbasierten Zulassungen vor und erfordert bislang die Betrachtung der Tumorentitäten klassisch als eigenständige Teilanwendungsgebiete. Das stellte uns vor große Herausforderungen. MSD hat die Daten im Dossier bestmöglich aufgearbeitet und die methodischen Vorgaben umgesetzt. Für das Teilanwendungsgebiet der Behandlung des Magenkarzinoms bei Tumoren mit MSI-high oder mit einem dMMR nach einer vorhergehenden Therapie wird die bestverfügbare Evidenz sogar durch die direkt vergleichende RCT KEYNOTE 061 abgebildet. Für alle weiteren Teilanwendungsgebiete wird die bestverfügbare Evidenz durch naive indirekte Vergleiche bzw. adjustierte indirekte Vergleiche abgebildet.

Trotz der methodischen Herausforderungen sind die Ergebnisse herausragend, und zwar über alle Teilanwendungsgebiete hinweg homogen. Für alle Teilanwendungsgebiete zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Die Verringerung des Sterberisikos der Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt werden, liegt im Vergleich zu den Patienten, die mit einer jeweiligen zVT behandelt wurden, zwischen 46 und 84 Prozent. Wenn die mediane Überlebenszeit unter Pembrolizumab bereits erreicht wurde, liegen sie zwischen circa 20 und 40 Monaten, also mehreren Jahren. Für bereits vorbehandelte Patienten im metastasierten Setting sind solche Ergebnisse bisher noch nicht dagewesen. Bei den üblichen Chemotherapien, die wir als zVT abgebildet haben, sind die medianen Überlebenszeiten häufig im einstelligen Bereich.

In sechs von sieben Analysen im Gesamtüberleben liegen die Effektstärken in der Ausmaßkategorie „erheblich“. Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorhergehenden systematischen Therapien sowie bei Patienten mit Dünndarmkarzinom liegt der Vorteil von Pembrolizumab gegenüber der zVT im Gesamtüberleben sogar im Bereich eines dramatischen Effekts.

Insgesamt ist das für alle fünf Teilanwendungsgebiete beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem bekannten Sicherheitsprofil vergleichbar. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale detektiert. Eine gesamtheitliche Betrachtung aller Aspekte und Ergebnisse rechtfertigt aus unserer Sicht sowohl im Einzelnen als auch tumorübergreifend einen Zusatznutzen für Patienten mit MSI-high- oder dMMR-Tumoren nach Vortherapie.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wie Sie gemerkt haben, ist das ein Eingangsstatement über alle Tumorentitäten hinweg. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rettelbach. – Weil ich unterschiedliche Fragen habe, werde ich versuchen, mich an den einzelnen Indikationen entlangzuhangeln. Ich lasse jedoch jedem die Freiheit, auch übergreifend Stellung zu nehmen. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker. In der schriftlichen Stellungnahme der Kliniker zum Kolorektalkarzinom gibt es den Hinweis, dass die Therapie mit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab als eine relevante Therapie in der Versorgungsrealität anzusehen sei. Welchen Stellenwert messen Sie den Immuncheckpointinhibitoren und insbesondere der Pembrolizumab-Monotherapie in der Therapie des Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität bei? Kann man da ein Rangverhältnis definieren, oder wie könnte man das einordnen? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich anfangen und mich aus der Deckung herausrauen. – Ja, wir sehen es auch so, dass es eine hohe Stabilität dieses Biomarkers in Bezug auf die Wirksamkeit von Immuncheckpointinhibitoren gibt. Konkret – wir haben es hier öfter diskutiert –: Wir haben Biomarker, die eine hohe prädiktive Funktion haben, und andere, die das nicht haben. Wir haben es beispielsweise bei NTRK-Inhibitoren diskutiert. Bei Larotrectinib war es das große Thema. Wir hatten den Eindruck, dass die Wirksamkeit über verschiedene Entitäten funktioniert, allerdings mit deutlich kleineren Patientenzahlen. Auf der völlig anderen Seite haben wir BRAF-Inhibitoren. Bei BRAF-Inhibitoren sehen wir

Wirksamkeiten von 10 Prozent bei bestimmten Entitäten und über 90 Prozent bei Krankheiten wie der Haarzelleukämie. Da ist es eine völlig andere Situation. Insofern kann man nach wie vor rechtfertigen, sich einzelne Marker im Kontext der jeweiligen Krankheit anzusehen.

Das macht jetzt den Bogen. Wir sehen bei den heutigen fünf Entitäten unterschiedliche Ergebnislagen, nicht so sehr, was die Wirksamkeit angeht. Die Ansprechraten liegen überall zwischen 40 und 60 Prozent. Das ist ein stabiler Marker. Aber das Umfeld ist unterschiedlich. Da sind kolorektales Karzinom, biliäres Karzinom, Dünndarmkarzinom, nachher Endometriumkarzinom etwas unterschiedlich. Deswegen haben wir deutlich gesagt: Wir haben die Situation, dass wir mit Nivolumab/Ipilimumab eine zugelassene Kombination haben. Wir haben in diesem Kontext mit Ihnen diskutiert, dass das hochwirksam, aber relativ nebenwirkungsbelastet ist und dass wir durch die Zugabe eines CTLA-4-Inhibitors, also Ipilimumab, mehr immunvermittelte Phänomene als Nebenwirkung haben. Ich würde behaupten, wir können das nicht miteinander vergleichen. Wir haben zwei zugelassene Substanzen. Wir würden im Moment so vorgehen, dass wir mit dem Patienten diskutieren: Wie aggressiv müssen wir behandeln? Gibt es eine Vorgeschichte? Wie belastbar ist der Patient? Was würde nach seiner Vorgeschichte am Ehesten für den Patienten aushaltbar sein? Direkte Wirksamkeitsvergleiche traue ich mich nicht zu machen. Ich weiß nicht, ob man sich das bei Asklepios in Hamburg traut, Dirk Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich würde es auch so einschätzen. Wir haben insgesamt die klinische Situation, eine Missmanagement-Reparatur-Situation, weil Patienten mit dieser molekularen Aberration bereits in der ersten Linie mit einem Checkpointinhibitor als Monotherapie behandelt werden sollten. Das heißt, die therapeutische Situation des Einsatzes der zweiten oder gar der dritten Behandlungslinie ist relevant für Patienten, die in der ersten Behandlungslinie nicht adäquat behandelt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. – Weitere Einschätzungen? – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielen Dank. – Auch ich kann mich den Kollegen nur anschließen. Insgesamt ist der Marker für die Mikrosatelliten-Instabilität einer der besten Marker, um unsere Patienten zu selektionieren. Gerade durch die genetische Instabilität dieser Tumoren ist das Immunsystem ideal angeschaltet und kann dadurch die Tumoren zerstören. Langfristig profitieren die Patienten durch das hochsignifikante Überleben. Aus dieser Sicht haben diese Patienten, egal ob sie kolorektales, biliäres oder Dünndarmkarzinom haben, einen exzellenten Überlebensvorteil, was wir bei entsprechender klassischer Chemotherapie nicht sehen. Insofern ist von unserer Seite ganz entscheidend für unsere Patienten, dass wir diese Substanzen verfügbar haben. Ich kann nur befürworten, was wir gemeinsam in unserer Stellungnahme geschrieben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Weitere Aussagen dazu? – Fragen seitens der Bänke? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine übergreifende Frage zum Kolorektalkarzinom und zum Endometriumkarzinom. Seitens der Fachgesellschaft, von Ihnen, wurde kritisiert, dass wir die Checkpointinhibitoren, das Nivolumab und das Ipilimumab bzw. das Dostarlimab, im Rahmen der zVT nicht als Option bestimmt haben, obwohl die Wirkstoffe eine explizite Zulassung für die Behandlung von Patienten mit MSI-high haben. Da würde mich konkret interessieren, wie der Stellenwert dieser Substanzen in den beiden Anwendungsgebieten ist bzw. ob die Patienten schon jetzt regelhaft auf diesen Status geprüft werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben es in den letzten Jahren für die beiden Entitäten, die Sie genannt haben, regelhaft hineingeschrieben. Deswegen haben wir uns getraut, zu sagen: Auch wenn die vorherigen Daten, die Sie erwähnt haben, Herr Jantschak, nicht auf

Phase-III-Studien beruhen, sind wir doch so überzeugt von der Wirksamkeit, dass wir das heute mit als Standard definieren. Wenn wird nun den Zusatznutzen bewerten, geht es darum, dass wir das im Vergleich zu dem bisherigen Standard so sehen. Dostarlimab war beim Endometriumkarzinom sehr schnell. Darauf kommen wir vielleicht nachher noch. Auch beim Kolorektalkarzinom haben wir schon eine Zulassung. Deswegen halten wir es für richtig, das zu tun. Sie haben den Luxus, Professor Büttner aus der Pathologie hier zu haben, der diese Analyse macht. Vielleicht kann man ihn aus der Reserve locken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Zunächst hat sich Herr Möhler gemeldet.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich möchte betonen: Wir haben es hier mit Familien und genetischer Vererbung zu tun. Ganz häufig sind es die sogenannten Lynch-Syndrome, Familien, wo Ovarialkarzinome oder auch Kolon- oder andere Tumorentitäten vorkommen. Insofern ist die Mikrosatelliten-Instabilität für uns zum Beispiel in den Krebszentren ein Standard, was durch die Zertifizierung abgefragt wird. Dann haben wir automatisch die Familien gescreent und haben eine klar definierte Patientenpopulation, die wir entsprechend charakterisieren und dann behandeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Büttner, bitte.

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Vielen Dank, dass ich hier Stellung nehmen darf. – Ich würde meinem Vorredner ein bisschen widersprechen. Beim kolorektalen Karzinom haben wir in Deutschland 14 Prozent von Tumoren mit Instabilität. Von denen sind höchstens 1 Prozent, also 1/14, erbliche Patienten, die von Ihnen angesprochenen Lynch-Patienten. Früher hat man von erblichem, nichtpolypösem Kolonkarzinom gesprochen. Die Masse der Patienten weist sporadische Mikrosatelliten-Instabilitäten auf, die auf einer altersassoziierten Promotor-Hypermethylierung eines Mismatch-Gens, MLH1, beruhen. Es ist ein klassischer altersassoziiertes Tumor, ein hochgradig instabiles Karzinom, in der Masse der Patienten. Hier füllt die Therapie mit den Immuncheckpointinhibitoren ein echtes Medical Need aus, weil wir für diese Patientinnen – der Großteil sind Frauen – mit Kolonkarzinom eine gute weitere Therapieoption haben. Beim Endometriumkarzinom hat sich die Testsituation, die eben angesprochen wurde, deutlich verbessert. Wir brauchen den Mikrosatelliten-Status für die Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach der neuen S3-Leitlinie in Low Grade, intermediäres und hohes Risiko. Da bin ich einigermaßen optimistisch, dass flächendeckend getestet wird. In vielen der anderen Indikationen, über die wir heute sprechen, haben wir das Problem kleiner Biopsien. Es wird zu wenig getestet, muss man sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Büttner. – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank. – Ich wollte zum Endometriumkarzinom ergänzen, dass wir eine steigende Tendenz sehen, was die Testung angeht. In der Rezidivsituation ist es fast ein Standard geworden, da die therapeutische Entscheidung davon abhängt. Durch die Veränderung der S3-Leitlinie wird die Testung zunehmend Richtung Erstdiagnose durchgeführt. Davon hängt im Prinzip die Therapie ab. Wir haben die unterschiedlichen Subtypen, wie bereits erwähnt worden ist. Die Testung nimmt also zu. In der Rezidivsituation ist sie im Prinzip schon jetzt enthalten, zumindest in den großen Zentren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grabowski. – Da wir gerade beim Endometriumkarzinom sind, möchte ich eine Frage anschließen. In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, Herr Wörmann, dass Pembrolizumab zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr mit einer zytostatischen oder endokrinen sondern gegenüber einer Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren verglichen werden müsste, weil das der adäquate Therapiestandard sei. Vielleicht können Sie dazu noch zwei, drei Takte sagen. Dann hätten wir auch diese offene Frage abgearbeitet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache es etwas schematisch. Wir haben heute zwei Erkrankungen zu diskutieren, bei denen wir einen Standard mit Immuncheckpointinhibitoren haben. Das ist Kolorektal- und Endometriumkarzinom. Wir haben drei, wo wir das bisher nicht als Standard haben. Die zweite Erkrankung außer dem kolorektalen Karzinom ist das Endometriumkarzinom, wo wir jetzt sogar drei zugelassene Möglichkeiten haben. Wir haben Dostarlimab als Immuncheckpointinhibitor, wir haben Pembrolizumab plus Lenvatinib, und wir haben das Pembrolizumab als Monotherapie. Das heißt, wir haben drei Optionen. Es ist genau so, wie ich es vorhin in meiner Antwort schon versucht habe zu erklären. Wie entscheidet der Kliniker? Im Moment geht es vor allem nach den Nebenwirkungen. Wenn man jüngeren Patientinnen und Patienten, die zusätzlich deutlich steigenden Nebenwirkungen mit der Kombination mit Lenvatinib zumuten kann, dann ist das einer der Standards. Herr Grabowski darf mir gleich widersprechen. Wenn das nicht infrage kommt, haben wir mit Dostarlimab und Pembrolizumab jetzt zwei konkurrierende, sich aber nur im indirekten Vergleich gegenüberstehende Immuncheckpointinhibitoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Grabowski, Widerspruch, Zustimmung, freudiger Applaus?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Wir haben tatsächlich diese zwei Möglichkeiten. Wir haben keinen direkten Vergleich. Beide Optionen stehen zur Verfügung, eine ist MSI-Statusgebunden. Welche Substanz wir aussuchen, hängt vom Nebenwirkungsprofil ab. Bezüglich des Biomarkerstatus ist nicht eindeutig, welchen Einfluss das am Ende auf die Wirkung der Substanzen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grabowski. – Frau Ludwig, GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Ich habe eine Frage bezüglich des Endometriumkarzinoms. Es ist vielleicht auch übergreifend interessant. Inwieweit tritt eine Veränderung des MSI-high- und des dMMR-Status gleichzeitig auf? Oder sind es unterschiedliche Dinge? Tritt es immer gleichzeitig auf oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Büttner, bitte.

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Vielen Dank für die Frage. Im Grunde ist es eine Medaille mit zwei Seiten. Wir schauen auf dieselbe Medaille. Bei erwachsenen Patienten haben wir im Wesentlichen vier Enzyme, die für die DNA-Reparatur des sogenannten Mikrosatelliten-Systems wichtig sind. Wenn eines davon ausfällt, bricht der Gesamtkomplex zusammen, und es entsteht ein funktioneller Status; der heißt Mikrosatelliten-Instabilität oder ein hochgradiger DNA-Reparatur-Defekt. Früher haben wir genetisch getestet, durch PCRs die sogenannten Mikrosatelliten untersucht. Wenn sie im Tumor verändert waren, haben wir von einer hohen Mikrosatelliten-Instabilität gesprochen. Heute gibt es zuverlässige Antikörper, sodass wir direkt nach den Eiweißen, die diese Reparatur durchführen, schauen können, ob alle da sind oder ob es irgendwo einen Verlust gibt. Deswegen ist die Diagnostik zuverlässiger geworden, als sie noch vor 20 Jahren war. Wir kommen auch mit kleinen Biopsien aus. Im Grunde reichen 20, 30 Tumorzellen. Dann sieht man in der Immunhistochemie sofort, dass ein Defekt da ist. Dann nennen wir es Defekt im Mismatch-Reparatur-Protein. Wenn man es molekularpathologisch getestet hat, nennt man es MSI-high. Das ist praktisch das Gleiche.

Wenn ein Pathologe bei einer Biopsie einen Defekt testet und das Mismatch-Reparatur-Protein MLH1 involviert ist, dann gibt es zwei Möglichkeiten. Es könnte ein genetischer Defekt sein, wie er eben von Herrn Möhler angesprochen worden ist, Lynch-Syndrom, oder es könnte ein altersassoziiertes, sporadisches Ausschalten von MLH1 sein, was nichts mit Genetik zu tun hat. Das ist die Masse der Patienten. Auch da gibt es funktionelle Tests. Das kann man in einem zweiten Schritt durch die Untersuchung des MLH1-Gens eindeutig bestimmen: Liegt ein genetischer Defekt vor, oder ist es – was üblich ist – in der Tumorgenese erworben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Büttner. – Frau Ludwig, Ihre Frage ist beantwortet? – Sie haben eine weitere Frage.

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Ich habe noch eine Frage zur zVT beim Endometriumkarzinom. Herr Wörmann, Sie haben gerade zur zVT ausgeführt, dass sich das geändert hat. Das ist alles nicht sehr lange her. Noch vor einem halben Jahr hatten wir noch Pembrolizumab und Lenvatinib in der mündlichen Anhörung. Da war die zVT noch ganz anders bestimmt. Inwieweit ist in die Kliniken tatsächlich durchgedrungen, dass jetzt deutlich mehr Pembrolizumab und Lenvatinib oder auch die anderen Optionen eingesetzt werden und nicht mehr die bisherigen Standardchemotherapien? Inwieweit ist das schon umgesetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe noch keine Zahlen. Wir hatten hier zwei Diskussionen. Die eine ist, was die Wirksamkeit angeht. Die Besonderheit bei den Immuncheckpointinhibitoren ist, dass es Plateaus zu geben scheint, während die Chemotherapien sozusagen als Strich langsam auf null heruntergehen. Wir sehen kein Plateau in der Überlebenszeit. Das ist überzeugend.

Der zweite Punkt, den wir gesehen haben, war: Gegenüber der Chemotherapie sind die Immuncheckpointinhibitoren deutlich besser verträglich. Ich kann nicht sagen, dass Pembrolizumab besser als Dostarlimab verträglich wäre, nicht weil ich hier keinen von den anwesenden Pharmafirmen verärgern will, sondern es gibt dazu keine vergleichenden Studien. Aber es ist deutlich besser verträglich als eine Mono- oder eine Kombinationschemotherapie. Zahlen habe ich bisher nicht. Aber wir haben uns in den Leitlinien jeweils dazu entschieden, das so zu machen. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie hat es in ihre Empfehlungen aufgenommen. Genauer kann ich es nicht präzisieren. Aber das ist für uns ein so deutlicher Schritt nach vorne, dass wir merken, dass es ankommt. Herr Büttner hat schon darauf hingewiesen. Er hat das Gefühl, dass die Zahlen gerade beim Endometriumkarzinom ansteigen, was die Testung angeht. Ich glaube, es ist in der Versorgung breit angekommen. Herr Grabowski hat gerade von der Tagung der NOGGO gesprochen, wo sich die Arbeitsgruppe getroffen hat. Vielleicht mag er sich noch dazu äußern, welchen Eindruck er von der Versorgung hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank. – Es ist tatsächlich die Realität, dass wir diese Substanzen heutzutage in der entsprechenden klinischen Zulassung einsetzen. Das ist schon durchgedrungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, Sie haben eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Vielen Dank. – In der Leitlinie ist bei MSI-high nicht die Pembrolizumab/Lenvatinib-Kombination empfohlen, sondern nur Dostarlimab mono bzw. schon Pembrolizumab mono, um das es hier geht. Die Kombination Pembrolizumab/Lenvatinib ist nicht bei Mikrosatelliten-Instabilität aufgeführt. In Ihrer Stellungnahme ist das ein bisschen anders. Vielleicht können Sie sich dazu kurz äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie das so präzisiert haben. Die Gruppe der Instabilen ist umfasst, wenn wir alle da drin haben. Die Zulassung ist nicht so eng gewesen. Die AWMF-Leitlinien müssen formal nur alle fünf Jahre erneuert werden. Wenn eine Zulassung da ist und wir sehen, dass es überzeugende Ergebnisse gibt, passen wir uns schon daran an. Es ist nicht so, dass wir eine Patientin fünf Jahre lang nicht behandeln können, weil die Leitlinie noch nicht aktualisiert worden ist. Ich freue mich, dass Sie die Leitlinien so sorgfältig lesen. Aber wir müssen uns schon an den Zulassungen und an den Daten orientieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank. – Frau Ludwig hat genau das gefragt, was auch ich fragen wollte: Wie sind die Checkpointinhibitoren beim Endometriumkarzinom in der Versorgung angekommen? Sie haben gesagt, es wird in der Praxis breit eingesetzt. Ich habe das so mitgenommen, dass auch Pembrolizumab und Lenvatinib eingesetzt werden, was auch für die Instabilität zugelassen ist, aber nicht spezifisch dafür. Dazu hätte ich eine ganz kurze Nachfrage. Lenvatinib hat auch Nebenwirkungen. Wir haben gerade gehört, wie gut die Patienten mit MSI-high auf Checkpointinhibitoren wegen der Instabilität im Immunsystem ansprechen. Warum gibt man dann eine Kombi, wo Lenvatinib obendrauf, on top gegeben wird, was, wie ich vermute, toxischer ist als die Monotherapie? Es gibt keinen direkten Vergleich, aber ich gehe davon aus.

Sie haben gesagt, es ist breit angekommen. Ich weiß, Sie haben keine Zahlen. Aber können Sie ungefähr sagen, in welcher Größenordnung das ist? Wird ein Viertel damit behandelt, die Hälfte, drei Viertel, als Orientierung für uns? Das betrifft das Endometriumkarzinom. Die gleiche Frage habe ich zum Stellenwert von Nivolumab und Ipilimumab beim Kolorektalkarzinom. Können Sie da so ungefähr sagen, in welcher Größenordnung, grob geschätzt, das liegt? Mir ist schon klar, es wird nicht systematisch erhoben, wenn Sie keine Register zur Verfügung haben. Sind es 10 Prozent, 50, 70 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte antworten? – Der Andrang ist riesengroß. Die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft in Gestalt von Herrn Grabowski, bitte schön.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank für die Frage. Zu der ersten Frage Kombination vs. Monotherapie: Wir haben keinen direkten Vergleich in der Gruppe MSI-high zwischen Mono- und Kombinationstherapie. Der Vorteil der Monotherapie kann nicht eindeutig beziffert werden. Die Entscheidung wird im Prinzip nach Nebenwirkungsprofil, Allgemeinzustand der Patienten, Nebenerkrankung getroffen.

Zu dem Einsatz von neuen Therapien. Es ist bereits erwähnt worden, mit den neuen Therapien haben wir ein positives Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den Chemotherapien. Auch bei den hervorragenden Ergebnissen, die wir gesehen haben, werden die Substanzen bei der Mehrheit der Patienten eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich möchte die Frage gerne für das kolorektale Karzinom beantworten. Wir können in der metastasierten Situation davon ausgehen, dass über 80 Prozent, knapp 90 Prozent der Patienten mit MSI-high-Status in der ersten Behandlungslinie mit einem Checkpointinhibitor, will sagen: mit Pembrolizumab, behandelt worden sind. Die Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, sind solche, die während einer adjuvanten Chemotherapie progredient werden oder ein Rezidiv erleiden. Der geringe Effekt der Chemotherapie bei MSI-high-Patienten ist mir bekannt. Da sprechen wir formal von einer zweiten Linie, wobei es die erste Linie der metastasierten Erkrankung ist. Das Zeitintervall ist mit einem halben Jahr nach Abschluss der adjuvanten Therapie so gewählt, dass, wenn innerhalb dieses Zeitraums ein Rezidiv aufkommt, wir von einer Zweitlinientherapie sprechen und nicht von einer Erstlinientherapie. Da ist der Prozentsatz hoch. Aber für Patienten, die primär eine metastasierte Erkrankung haben, ist der Prozentsatz von Patienten, die in der zweiten Linie damit behandelt werden müssen, sehr gering, weil der überwiegende Anteil der Patienten in der ersten Linie behandelt wurde. – Ist das so weit klar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Arnold. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zum Endometriumkarzinom kommen, zu der provokativen Frage, warum wir überhaupt noch das Lenvatinib einsetzen, wenn Pembrolizumab so gut ist. Die Pembrolizumab/Lenvatinib-Studie umfasste über 800 Patientinnen, eine große randomisierte Studie. Das Hazard Ratio für progressionsfreies Überleben lag bei 0,56 und für das Gesamtüberleben bei 0,62, also eine 38-prozentige Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit durch die Kombinationstherapie. Wir können

vermuten, dass die MSI-high-Gruppe das vielleicht mit Pembrolizumab auch schafft, aber wir haben die Daten nicht. Wir können nicht von uns aus hingehen und sagen: „Die Evidenz ist stark genug“, und verzichten auf das Lenvatinib, weil Pembrolizumab so gut aussieht. Es gibt keine randomisierte Studie. Deswegen werden wir das im Moment nebeneinander stehen lassen. Wichtig ist, auch diskutiert: Lenvatinib hat auch belastende Nebenwirkungen: Diarrhö, Hypertonie. Es ist ein Multikinaseinhibitor. Wenn wir eine Patientin haben, die das gut verträgt, die fit ist und wenn wir die Überlebensdaten so haben, dann können wir uns von uns aus nicht hinstellen und von Leitlinienseite sagen: Wir verzichten auf das Lenvatinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich wollte kurz Stellung beziehen zum Kolonkarzinom, ähnlich wie mein Kollege Dirk Arnold geantwortet hat. Es ist tatsächlich so, dass wir – das ist der Unterschied, warum Herr Büttner wesentlich mehr MSI bei den Älteren findet – die Verpflichtung haben, alle unter 50 Jahren mit Kolonkarzinom regelmäßig zu screenen für familiäre Vererbung, für das Lynch-Syndrom. Insofern haben wir eine größere Patientenpopulation, die wir finden. Durch die Erstlinientherapie haben wir gerade beim Kolonkarzinom erfreulicherweise so gute Überlebenszeiten, dass wir in der Klinik selten eine Zweitlinie mit Nivolumab und Ipilimumab brauchen oder entsprechend nach Versagen der adjuvanten Therapie Pembrolizumab mehr oder weniger als Zweitlinientherapie einsetzen, was eigentlich eine Erstlinientherapie in der metastasierten Situation darstellt.

Insgesamt ist entscheidend, dass wir diese Patienten mit diesem Checkpointinhibitor behandeln, auch beim Versagen von Pembrolizumab, da wir klinisch immer wieder zusätzliche Erfolge sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich wollte ganz kurz eine Anmerkung zu der Frage machen, warum Kombinationstherapien. Ich glaube, wir sind alle einer Meinung, dass MSI ein extrem starker Marker ist. Nichtsdestotrotz sterben Patienten mit MSI, auch wenn sie mit einem Checkpointinhibitor behandelt werden. Es gibt immer noch Raum für Verbesserung. Das bedingt letztendlich den Einsatz von Kombinationstherapien, sei es mit TKI, sei es mit dualen Checkpointinhibitoren, sei es mit Chemotherapie. Was gerade schon gesagt wurde: Es ist immer die Balance zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil. Da muss man je nach Tumorentität, Patientenprofil etc. eine Abwägung treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Vogel. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Zum Endometriumkarzinom, ja. Das habe ich jetzt verstanden. Ich habe vor allem verstanden, dass die Evidenzlage für die Kombination besser ist, dass man keinen direkten Vergleich hat und dass man insofern, wenn jemand Lenvatinib vertragen würde, aufgrund der besseren Evidenzlage – die ist besser als für Dostarlimab – diese Kombi gibt, und wenn man erwartet, dass sie es nicht vertragen, eher die Monotherapie einsetzt. Das habe ich verstanden. Ich habe auch klar mitgenommen, dass überwiegend Checkpointinhibitoren eingesetzt werden. „Überwiegend“ heißt für mich: über 50 Prozent. Das übersetze ich so für mich. Bitte widersprechen Sie, wenn Sie das anders sehen.

Zum KRK ist es mir nicht so ganz klar geworden. Vor allem hatte ich dazu speziell nach der Kombi Nivolumab und Ipilimumab gefragt. Ich habe schon verstanden, dass dort größtenteils in der First Line Checkpointinhibitoren eingesetzt werden, dass natürlich ein geringerer Anteil in der Second Line damit behandelt wird. Wie viele werden hier im Anwendungsgebiet von denen, die überhaupt infrage kommen – das sind die, die für Pembrolizumab überhaupt infrage kommen, wenn man nicht eine Re-Therapie macht –, beim KRK mit

Checkpointinhibitoren behandelt, ungefähr, größenordnungsmäßig, speziell mit der Kombi Nivolumab und Ipilimumab? Das ist vielleicht die Frage etwas genauer formuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich will mir herausnehmen, Frau Müller, zu sagen: Es sind 70 Prozent. Bei der Rate derer, die nicht behandelt worden sind, könnten Toxizitätserwägungen für die Kombinationsimmuntherapie eine relevante Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir bleiben also im Spekulativen.

(Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ja!)

Frau Müller, okay? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Wir hatten das Pembrolizumab in der Erstlinie bei MSI-high schon der Nutzenbewertung unterzogen. Da ist jetzt ein Update der Studie im „Lancet“ erschienen; das war, glaube ich, im April. Da konnte anscheinend kein OS-Vorteil gezeigt werden. Könnten Sie dieses Ergebnis ein wenig einordnen? Ich fand es überraschend vor dem Hintergrund, dass man relativ große Hoffnungen in die Therapie gesetzt hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann etwas zu dieser Publikation sagen? – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das Problem ist eine hohe Crossover-Rate. Was heißt „Problem“? Es ist zum Glück so gehandelt worden. Wir sind zu diesem Zeitpunkt schon in der Zulassung für die Zweitlinien-Kombinationstherapie gewesen, die gerade von Frau Müller angefragt worden ist. Es ist eine Crossover-Poststudie im Nutzengeschehen mit der starken Effektivität in der Second Line. In der Crossover-Situation wird der mögliche Überlebensvorteil, der aus der erheblichen Verbesserung des Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben ersichtlich ist, gewissermaßen nivelliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Dem kann man nur zustimmen. Wir haben in den Studien gesehen, dass wir eine konsistente Wirksamkeit in der Erst- und Zweitlinie haben. Letzten Endes die Kolonkarzinompatienten mit dem Wissen eines MSI-Status nicht mit einer Immuntherapie zu behandeln, ist ethisch nicht machbar. Deswegen ist klar, dass es ein extrem hohes Crossover gibt. Gott sei Dank sind unsere Chemotherapien in der Erstlinie gut genug, den Tumor zu kontrollieren und den Patienten fit genug für eine Zweitlinientherapie zu halten. Deswegen ist klar, dass die Patienten sequenziell behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Möhler, Sie hatten genickt.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich kann dazu ergänzen. Wenn man eine Subgruppenanalyse durchsieht, in der die Patienten nicht mit Pembrolizumab im Crossover behandelt wurden, bleiben die Überlebensvorteile. So wie Dirk Arnold und Arndt Vogel das gesagt haben, ist ganz eindeutig: Die Patienten, die durch Crossover so lange leben, nivellieren entsprechend den Überlebensvorteil in der primär behandelten Gruppe. Nichtsdestotrotz ist entscheidend, dass die Patienten irgendwann im Leben entsprechend den Checkpointinhibitor bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank!)

Herr Wörmann, Sie haben eben auf die Unterschiedlichkeit sowohl beim Kolonkarzinom wie auch bei dem jetzt gerade behandelten Anwendungsgebiet und den anderen Erkrankungen hingewiesen. Beim Magenkarzinom haben wir relativ wenig moderne Alternativen. Wie ordnen Sie hier – damit wir auch das im Protokoll haben – den therapeutischen Stellenwert einer Immuntherapie im Vergleich zu einer Zweit- oder Drittlinien-Chemo beim

Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz ein? In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus – das ist selbsterklärend –, dass die Durchführung einer randomisierten Studie aufgrund der Seltenheit der Magenkarzinome mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz nicht möglich sei. Könnten Sie dies für das Protokoll erläutern und vielleicht auch den Versuch unternehmen, diesbezüglich Anteilswerte der Magenkarzinome zu definieren, die diese hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität oder Mismatch-Reparatur-Defizienz aufweisen? Wir sind jetzt wieder im Spekulativen; das ist mir klar. Aber vielleicht gelingt uns da eine Näherung. – Herr Thuss-Patience.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Beim Magenkarzinom haben wir die gute Situation, dass wir eine randomisierte Studie haben. Die KEYNOTE-061-Studie hat bei 27 Patienten randomisiert zwischen Chemotherapie, Paclitaxel-Monotherapie und einer Therapie mit Pembrolizumab. Es war ein sehr relevanter Vorteil in der Second Line. Man kann ihn im Hazard Ratio ausdrücken. Man kann ihn auch, was vielleicht einprägsamer ist, dadurch ausdrücken, dass nach 24 Monaten mit einer Chemotherapie ungefähr 10 Prozent der Patienten noch leben und mit der Immuntherapie 60 Prozent. Da ist auch das vermutete Plateau, das Herr Wörmann schon beschrieben hat. Es ist hochrelevant und für den Patienten sozusagen ein Sechser im Lotto, wenn er Mikrosatelliten-instabil ist. Man könnte fragen: Ist dieser tolle Effekt bei 27 Patienten überhaupt glaubwürdig? Das geht durch die Bank weg. Das sieht man auch in der First-Line-Studie. Es gibt eine Studie mit Pembrolizumab, die in der Erstlinientherapie die Subgruppe der Mikrosatelliten-instabilen Patienten untersucht hat. Da ist es ein ähnlich spektakulärer Vorteil. Mit einem Vergleichspräparat, mit Nivolumab, ist es genauso ein spektakulärer Vorteil bei der Subgruppe der Mikrosatelliten-instabilen Patienten, auch in einer Subgruppe der randomisierten Studie. Es ist auch glaubwürdig, nicht nur relevant für den Patienten.

Wie viele Patienten sind das? Wir reden jetzt über die Zulassung in der Second-Line-Therapie. Für die First-Line-Therapie gibt es schon jetzt das zugelassene Nivolumab für das Magenkarzinom, Pembrolizumab für Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs, die auch zum Magen gerechnet werden können. Die bekommen schon da den Checkpointhemmer. Wir wissen aus anderen Studien, dass nicht alle Patienten Mikrosatelliten-instabil sind und eine hohe PD-L1-Expression haben, was Voraussetzung für die Gabe in der ersten Linie ist. Ungefähr 30 Prozent der Patienten haben nicht diese hohe PD-L1-Expression und können das in der ersten Linie nicht bekommen. Somit ist es extrem wichtig, dass sie es in der zweiten Linie bekommen können.

Sie haben noch gefragt: Wie groß ist der Anteil der Patienten? Beim Magenkarzinom ist er eher gering. Es sind nach verschiedenen Arbeiten ungefähr 5 Prozent der Patienten, die Mikrosatelliten-instabil sind. Für die ist es tatsächlich der Sechser im Lotto, dass man damit spektakuläre Erfolge erzielen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Robert.

Frau Robert (GKV): Vielen Dank. – Zwei Sachen sind angesprochen worden. Sie, Herr Hecken, haben auf die Therapiesituation mit den Behandlungsmöglichkeiten beim Magenkarzinom hingewiesen. Wir haben uns tatsächlich gefragt, wie der Stellenwert der Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel in diesem Anwendungsgebiet ist. Herr Wörmann hatte vorhin bei der anderen Indikation darauf hingewiesen, dass Leitlinien nur alle fünf Jahre aktualisiert werden. Die aktuelle S3-Leitlinie ist von 2019. Daher die Frage, ob sich die zugelassene Option von Ramucirumab und Paclitaxel in der Zwischenzeit im Vergleich zu den anderen Chemotherapien durchgesetzt hat.

Dann würde ich gerne vorab auf etwas zurückkommen, was Herr Thuss-Patience gerade gesagt hat, und zwar, dass Patienten mit einem Karzinom des ösophagealen Übergangs auch dem Magenkarzinom zugeordnet werden können. Der pharmazeutische Unternehmer hatte

diese Patienten in seiner Studie herausgerechnet. Vielleicht können wir das konkretisieren: Wohin gehören diese Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Thuss-Patience.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Zunächst zur Frage zu Paclitaxel plus Ramucirumab. In der Tat gab es da eine Studie, die Paclitaxel mono verglichen hatte und einen kleinen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt hat, was dazu geführt hat, dass Ramucirumab zugelassen ist. Ich habe mir da, weil ich die Frage erwartet hatte, die Overall-Survival-Kurve angesehen. Es gibt einen Vorteil durch die Hinzunahme von Ramucirumab. Der entscheidende Punkt ist: Wie viele leben noch nach 24 Monaten? Da sind es bei dieser Kurve genauso 10 Prozent. Es ist ein Zusatzeffekt, aber nicht vergleichbar mit dem eines möglichen Plateaus durch Mikrosatelliteninstabile Tumore.

Zu der zweiten Frage: Wie werden die Adenokarzinome behandelt? Es ist oft eine chirurgische Frage. In der neuen TNM-Klassifikation wurden die Adenokarzinome ID1 und ID2 zu dem Ösophagus gerechnet, weil das in den USA die Thoraxchirurgen operieren dürfen. ID3 zählt noch zum Magenkarzinom. Klinisch und chemotherapeutisch behandeln alle europäischen Onkologen die Adenokarzinome gleich, und zwar nach den Therapien, die für Adenokarzinome beim Magen ausgewählt wurden. In den Magenstudien sind immer die Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs enthalten. Aus unserer klinischen Sicht ist nicht so sehr entscheidend, wo der Tumor liegt, sondern die Histologie, dass es ein Adenokarzinom ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich kann Herrn Thuss-Patience nur zustimmen. Ich kann ergänzen, bei der AWMF-Leitlinie zum Magenkarzinom war ich zweimal zuständig und hatte einen Antrag bei der Krebshilfe gestellt. Die Bewilligung für die Erneuerung haben wir leider erst dieses Jahr bekommen. Wir haben anderthalb Jahre warten müssen. Wir werden die AWMF-Leitlinie jährlich überarbeiten, sodass wir den neuen Studien gerecht werden. So wie es Peter Thuss-Patience genannt hatte, ist es tatsächlich so, dass wir zwei Leitlinien beim Ösophaguskarzinom bzw. beim Magenkarzinom haben. Das liegt zum großen Teil an den unterschiedlichen chirurgischen oder auch strahlentherapeutischen Modalitäten. Bezüglich der Chemotherapie haben wir das ganz klare Statement, dass die Adenokarzinome gleichbehandelt werden. In die europäischen Leitlinien bzw. in Onkopedia haben wir MSI als Biomarker schon aufgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht um es kompliziert zu machen: Ja, wir richten uns an den Leitlinien aus. Trotzdem: Es sind keine Richtlinien. Das ist auch gut so. Deswegen haben wir unterschiedliche Leitlinienprojekte. Onkopedia ist deutlich schneller. Wir haben europäische Leitlinien. Es ist gut, darauf hinzuweisen. Wenn die Zulassungen da sind, haben die Kliniker die Freiheit, das einzusetzen. So flexibel müssen wir sein, unabhängig von organisatorischen Problemen, die Herr Möhler gerade angesprochen hat. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Wir müssen vorsichtig sein, wenn wir von Chemotherapie sprechen und die Zulassungsstudien anschauen, die in der Regel All-comer-Studien waren und wir keine Informationen speziell über MSI-Patienten haben, mit Ausnahme der Immuntherapiestudien. Dort schauen wir schon, ob die Patienten MSI sind oder nicht. Ob der positiv prädiktive Marker für die Immuntherapie möglicherweise ein negativ prädiktiver Marker für eine Chemotherapie ist, wissen wir nicht. Man kann aus dem perioperativen Setting ableiten, dass die Patienten nicht so gut auf die Chemotherapie ansprechen. Aber da muss man mit Cross-Studien vorsichtig sein, wenn wir über MSI-Patienten reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Robert, eine Nachfrage.

Frau Robert (GKV-SV): Vielen Dank. – Meine Nachfrage richtet sich auf die Zuordnung der Patienten. Ich habe schon verstanden, dass die Histologie an dieser Stelle wichtiger ist und dass es eher darauf ankommt, dass es ein Adenokarzinom ist, und dass die Behandlung entsprechend gleich ist. Trifft das auch für die Prognose zu? Wohin werden die Patienten zugeordnet? Es hat für die Patientenzahl Relevanz, ob sie zum Magenkarzinom gerechnet werden oder nicht. Das würde ich gerne noch beantwortet wissen.

Zu dem, was zuletzt zu der Erhebung des MSI-H-Status etc. gesagt wurde: In der Studie KEYNOTE 061 ist der Status zwar für einen Großteil der Patienten, allerdings nicht für alle Patienten erhoben worden. 514 von 591 sind das. Gibt es einen Grund, warum das bei den anderen Patienten nicht erhoben wurde? Könnte der pharmazeutische Unternehmer dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann für den pharmazeutischen Unternehmer dazu etwas sagen? – Frau Steck.

Frau Dr. Steck (MSD): Es ist so, dass die Studie KEYNOTE 061 eine All-comer-Studie war. Das heißt, initial war geplant, Patienten mit Magenkarzinom und Karzinom des gastro-ösophagealen Übergangs, dem Adenokarzinom, zu untersuchen. Das heißt, die Auswertung nach MSI-Status wurde post hoc durchgeführt, sprich: retrospektiv im Rahmen einer Subgruppenanalyse. Leider ist da aufgekommen, dass nicht für alle Patienten der Status vorhanden ist.

Ich würde noch gerne zu einem anderen Aspekt kurz etwas sagen, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Dr. Steck (MSD): Es betrifft die Übergangstumore, die wir gerade diskutieren. Es ist so, dass wir im Rahmen der Zulassung explizit die Zulassung für die Magenkarzinome bekommen haben. Das heißt, auch wenn in den Daten – wir haben ein breites klinisches Studienprogramm – bei allen Magenkarzinomstudien Patienten des gastro-ösophagealen Übergangs Teil waren, weil wir die Adenokarzinome untersucht haben, ist es so, dass im Zulassungstext Magenkarzinome stehen, weshalb wir im Dossier entsprechend der Vorgabe der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet auch die Daten für die Magenkarzinome aufgearbeitet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Anmerkung, diese Klarstellung, Frau Steck. – Gibt es weitere Fragen dazu? – Frau Robert.

Frau Robert (GKV-SV): Zu diesem Komplex habe ich keine Fragen mehr, jedoch eine Frage, die sich auf das Geschlecht bezieht. Ich hatte die Stellungnahme von Herrn Professor Büttner so verstanden, dass das Geschlecht in dieser Indikation einen prognostischen Stellenwert hat. Er hatte auf eine gepoolte europäische Analyse verwiesen, in der die Ergebnisse zwischen Männern und Frauen durchaus anders waren. Da würde ich gerne nachfragen, ob das tatsächlich so ist und welche Relevanz das gegebenenfalls für die Nutzenbewertung hier hat, insbesondere vor dem Hintergrund, dass im Interventionsarm der Studie 73 Prozent Frauen sind und im Vergleichsarm nur 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit Herrn Büttner an, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Frau Robert, Sie beziehen sich auf unsere kürzliche Studie im „European Journal of Cancer“ von Herrn Claas, der zusammen mit einer holländischen Gruppe europäische Datensätze ausgewertet hat. Es gibt zwei Aspekte. Das eine ist: Hat Mikrosatelliten-Instabilität – ich sage es verkürzt, auch wenn dMMR dasselbe ist – einen prognostischen Impact? Hat das zweitens einen Wert für die Selektion von Therapien? Der prognostische Impact ist bei Frauen deutlich besser als bei Männern. Auch bei Männern

ist er messbar, aber bei Frauen ist er besser. Einen genderspezifischen Aspekt sehen wir bei verschiedenen Tumoren. Auch beim Magenkarzinom können Sie zeigen, dass das Überleben von Frauen besser ist als von Männern. Beim Ösophaguskarzinom ist es ganz ähnlich. Das bezieht sich auf die Prognose. Trotzdem hat die Therapie mit Checkpointinhibitoren bei hochgradig instabilen Adenokarzinomen einen Effekt, der sowohl bei Männern wie bei Frauen gut messbar ist.

Ich wollte noch einen Halbsatz zu den Adenokarzinomen im gastro-ösophagealen Übergang sagen. Auch dazu haben wir gute Studiendaten. Ich würde das nicht überbewerten. Je höher man vom Magen aus gesehen kommt, umso geringer wird der Prozentsatz der Instabilen. Bei den Übergangstumoren sind das nur noch 1,6 Prozent, auch nur bei den Tumoren, die im Ösophagus relativ weit unten liegen. Im mittleren und oberen Ösophagus finden Sie kaum noch instabile Tumoren, auch viel weniger Adenokarzinome. Somit spielt der in dem Dossier vom IQWiG diskutierte Mischeffekt möglicherweise keine große Rolle. Es werden nur ganz wenige Patienten sein, die ein Ösophaguskarzinom haben, distal, und trotzdem instabil sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Büttner. – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich kann Herrn Büttner zustimmen und die Übergangstumoren noch ganz kurz erwähnen. Es war Herr Professor Siewert aus München, der das in der deutschen Chirurgenschule ganz klar definiert hat als die Karzinome des distalen Ösophagus AEG1, die echten Kardiakarzinome AEG2 und subkardial AEG3. Insgesamt geht der Magen von der Kardia bis zum Pylorus. Somit entscheiden in diesem Bereich die Chirurgen, ob sie vom Ösophagus her operieren oder von der Bauchhöhle her. Am Ende ist es auch bei den Zertifizierungen zum Beispiel für die Deutsche Krebsgesellschaft immer wieder so, dass die Chirurgen den einen oder anderen Patienten einmal so und einmal anders zuordnen, auch um entsprechend ihre Zahlen zu schaffen, die notwendig sind. Für uns Onkologen sind die Übergangstumoren im Prinzip doppelt abgebildet. Wir haben bei der Ösophagus-S3-Leitlinie die Übergangstumoren mit drin, insbesondere weil die Barrettkarzinome auf dem Boden einer Metaplasie entstehen. Vom Magen aus haben wir aber auch in unserer Leitlinie die AEG-Übergangstumoren drin, weil sie von der Chemotherapie neoadjuvant, aber auch palliativ gemeinsam abgedeckt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Herr Thuss-Patience, Sie haben das Wort.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Danke sehr. – Ich wollte etwas zu dem Männer-Frauen-Problem sagen. Es ist so, dass bei verschiedenen Studien Frauen von Checkpointhemmern tatsächlich einen anderen Effekt zu haben scheinen. Aber das ist kompliziert, ob das nur am Geschlecht liegt oder an anderen Faktoren, selbst wenn man das multivariat analysiert, wie der PD-L1-Status ist, wie das Ansprechen auf die Chemotherapie ist, da ist das nicht mehr so eindeutig. Ich habe neulich alle Checkpointstudien nebeneinandergelegt und festgestellt: Es ist nicht so, dass der Effekt immer gleich ist. Bei manchen Studien laufen die Frauen überhaupt nicht schlechter. Ich würde Herrn Büttner völlig recht geben, dass es aktuell keinen hinreichenden Grund gibt, anzunehmen, dass Mikrosatelliten-instabile Patientinnen und Patienten einen unterschiedlichen Effekt von Checkpointhemmern haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Robert, ist die Frage damit beantwortet?

(Frau Robert: Ja, danke!)

Gibt es weitere Fragen dazu? – Sonst würden wir zum Endometrium weitergehen. – Den Dünndarm können wir auch vorziehen; er ist in der Reihenfolge davor. Gibt es dazu Fragen? – Wir sehen in der Stellungnahme die Aussage, dass sich die Therapiekonzepte des Dünndarmadenokarzinoms am Adenokarzinom von Kolon und Rektum orientieren und Daten aussagekräftiger randomisierter Studien fehlen. Das war das, was Herr Wörmann eben schon

gesagt hatte. Hier sind wir in einer relativen Blackbox. Herr Wörmann, vielleicht können Sie dazu ein paar Erläuterungen geben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Was ich am Anfang sagte, bezog sich ganz wesentlich auf das Dünndarmkarzinom, einfach deswegen, weil es insgesamt so selten ist. Wir haben überhaupt keine randomisierten Studien zum Dünndarmkarzinom, auch nicht zum metastasierten. Es ist ohnehin eine relativ heterogene Tumorage dort, weil sich auch andere Tumore dort ausbreiten können. Das ist für uns ein typischer Effekt von einer seltenen Erkrankung. Das Dünndarmkarzinom ist selten. Davon ist die MSI-high-Gruppe wiederum eine seltene Gruppe. Das heißt, wir können uns gar nicht vorstellen, dass dort eine vernünftige randomisierte Studie durchgeführt würde. Sie ist jetzt auch nicht mehr durchführbar. Mit den jetzigen Daten werden wir keinen mehr finden, der sich für eine reine Chemo FOLFIRI oder FOLFOX oder etwas Ähnliches randomisieren lassen würde. Das ist der Effekt, den wir jetzt haben. Das wäre ein Argument für eine tumorübergreifende Indikation. Das trifft auch auf das biliäre Karzinom zu. Herr Vogel ist der Oberspezialist dafür. Wir haben es intensiv diskutiert. Wir haben dort eine miserable Prognose und eine relativ seltene Erkrankung. Auch dort werden wir bei den jetzigen Daten keine randomisierte Studie mehr hinbekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Büttner, bitte.

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Ich stimme Herrn Wörmann uneingeschränkt zu, möchte nur ergänzen. Wenn wir nicht über die ganz wenigen Dünndarmkarzinome sprechen, die sehr weit oben gelegen sind, die man über die Gastroskopie sieht, muss man sagen, dass sowohl das Duodenalkarzinom wie auch die biliären Karzinome häufig in späten Stadien erstdiagnostiziert werden, weil sie sich erst dann symptomatisch präsentieren. Da haben wir, auch wenn es kleine Subgruppen sind, einen hohen Medical Need, weil diese Patienten sonst wenig effektive Therapieoptionen haben. Es sind bei Erstdiagnose fortgeschrittene Patienten mit einem hohen Medical Need.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Büttner. – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich kann nicht mehr viel hinzufügen, außer dass man sagen muss, dass wir uns jetzt im Bereich der Präzisions-Medizin befinden. Ich meine, das ist da, wo wir hinkommen wollen, dass wir Patienten anhand von Biomarkern Therapien zuordnen. Wenn wir über so seltene Tumore wie das Dünndarmkarzinom oder biliäre Tumore sprechen, dann sind das per se schon ... Situationen, in denen es schwer, ist Studien zu machen ... [Tonstörung]. Wir haben gerade 6.000 ... intrahepatische Cholangiokarzinome ... [Tonstörung] ausgewertet. Da sind 1 Prozent der Patienten und Patientinnen MSI. Wir haben extrem niedrige Prävalenzen und Frequenzen dieser genetischen Alteration. Ich denke, dass wir von unserem altherkömmlichen Denken wegkommen müssen von All-comer-Studien wegkommen müssen, wo wir Hunderte von Patienten randomisiert vergleichen, sondern dass wir zu einarmigen Studien übergehen müssen und gar nicht anders können und andere Bewertungskriterien zugrunde legen. Gott sei Dank wird das gemacht. FGFR2-Fusionen sind ein gutes Beispiel mit Pemigatinib. Auch bei MSI, das noch seltener ist als FGFR2-Fusion, haben wir keine anderen Optionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Vogel. – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Ich hatte noch eine Frage, ob zu dem Endometriumkarzinom noch randomisierte Studien geplant sind. Denn hier haben wir genug Patienten, wir haben eine Vergleichstherapie. Es ist schade, wenn in einem solchen Anwendungsgebiet nur einarmige Daten vorliegen. Vielleicht kann sich der pharmazeutische Unternehmer dazu äußern, ob da noch etwas geplant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steck, bitte.

Frau Dr. Steck (MSD): Derzeit planen wir im Bereich Endometriumkarzinom keine Studien mit einer Pembrolizumab-Monotherapie bei MSI-high-Patienten. Die Datengrundlage ist relativ umfassend. Wir haben für die Kombination mit Lenvatinib eine große randomisierte, kontrollierte Studie. Wir haben die Endometriumkarzinome in der Kohorte K und, wie ich meine, in der Kohorte D ausgewertet. Insofern planen wir dort keine weiteren Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Steck. – Wir nehmen das zur Kenntnis, Frau Robert, und geben das Fragerecht an Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank. – Beim Dünndarmkarzinom fehlen die Angaben zum MSI-high-Status in dem indirekten Vergleich. Es sind, wie wir wissen, nur wenige Patienten. Bei einigen anderen besteht auch das Problem, dass wir in der Vergleichsgruppe beim indirekten Vergleich diese Infos nicht haben. Vorhin klang an, dass MSI-high ein positiver Prädiktor für das Ansprechen auf Checkpointinhibitoren ist. Davon gehen wir aus. Dann klang ein paarmal an, dass es möglicherweise ein negativer Prädiktor für das Ansprechen auf eine Chemotherapie wäre. Es wurde gesagt, wirklich klare Daten gebe es dazu nicht. Vielleicht könnten Sie etwas dazu sagen, wie groß die Verzerrung ist, die dadurch entsteht, dass in dem indirekten Komparator diese Informationen nicht vorliegen. Sie hängt natürlich auch davon ab, ob man möglicherweise systematisch eine geringere Wirksamkeit des bisherigen Therapiestandards erwarten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich glaube, die Antworten sind je nach Entität unterschiedlich klar zu geben. Ich kann sie für das kolorektale Karzinom geben. Da sehen wir in allen Therapielinien, das heißt von der Effektstärke der adjuvanten Therapie über die Effektstärke in der Erstlinien-Chemotherapie bis hin zu solchen Surrogatparametern wie dem pathologischen Ansprechen bei MSI-high- und Nicht-MSI-high-Patienten, eine geringere Wirksamkeit von Chemotherapie in diesem Kollektiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Arnold. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Müller, wenn Sie uns präzise fragen, können wir alle Fragen nur mit Ja beantworten. Da ist eine Unschärfe drin; es ist ein indirekter Vergleich, es ist retrospektiv, die Daten sind anders erhoben. Wir können das nicht so genau präzisieren. Wenn auf der anderen Seite alle MSI-high-Patienten so gut ansprechen, auch alle Adenokarzinome im GI-Trakt, haben wir schon die Neigung, zu denken: Warum soll sich das Dünndarmkarzinom völlig anders verhalten? Das ist keine präzise Antwort auf Ihre Frage. Ich glaube, besser als durch solche Näherungen kommen wir nicht an die Evidenz heran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich kann das nur unterstützen, was Dirk Arnold zum Kolonkarzinom gesagt hat. Beim Magenkarzinom mit der periinterventionellen Situation gab es ähnliche Effekte: dass die Wirksamkeit bei den MSI-Patienten eher niedriger ist. Ich möchte nicht sagen: nicht wirksam ist. Aber wenn überhaupt, kann man schlussfolgern, dass eher eine schlechtere Wirksamkeit der Chemotherapie bei den Patienten vorliegt, sicher keine bessere Wirksamkeit. Ich glaube, das kann man schon sagen, ohne sich zu weit aus dem Fenster zu lehnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich Herr Thuss-Patience gemeldet.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Dem, was Herr Vogel gerade gesagt hat, kann ich nur zustimmen: dass auf keinen Fall eine bessere Wirksamkeit auch beim Magenkarzinom bei den Mikrosatelliten-instabilen Patienten durch eine Chemotherapie da ist. Ich meine, beim Magenkarzinom haben wir gar nicht so schlechte Daten. Es gibt Analysen, wenn man die Mikrosatelliten-Instabilen herausrechnet. Da ist die Chemotherapie alleine nicht wesentlich

schlechter bei den Mikrosatelliten-Stabilen im Vergleich zu den Mikrosatelliten-Instabilen. Aber ich glaube, der wichtige Punkt ist, dass es auf keinen Fall besser ist, sprich: Der Unterschied und der Zugewinn durch die Checkpointhemmer bei Mikrosatelliten-Instabilen bleibt sehr groß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt spricht Herr Vervölgyi vom IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Vielen Dank. – Ich wollte eine grundsätzliche Anmerkung zu den Ausführungen vor allem von Herrn Vogel machen. Er hat gesagt, wenn ich ihn richtig verstanden habe, er würde bevorzugen, sich einarmige Daten anzuschauen. Herr Wörmann hat es eben schon gesagt: In dieser Situation werden wir wahrscheinlich keine RCT mehr sehen können. Das ist erst einmal sehr schade. Bei der KEYNOTE 061 sieht man auf der Basis von ganz wenigen Patienten, dass trotzdem ein relativ eindeutiger Effekt beim Gesamtüberleben gegeben ist.

Ist das nicht eine Situation, in der man auch mit kleinen RCTs, wie auch immer man die aufsetzt, trotzdem etwas sehen kann, wenn man davon überzeugt ist, wie die Wirksamkeit bei den MSI-H-Patienten ist? Wir haben eine Evidenzlage. Wir haben in allen fünf Fällen außer der KEYNOTE 061, wo eine Teilpopulation aus der RCT kommt, nicht adjustierte naive Gegenüberstellungen von Daten, die unterschiedlich erhoben worden sind, die aus ganz unterschiedlichen Zeiträumen entstanden sind. Wäre es nicht sinnvoller, von vornherein – ich gebe Ihnen recht, Herr Wörmann, dass jetzt der Zug wahrscheinlich abgefahren ist – eine kleine RCT zu machen, als grundsätzlich auf vergleichende Daten zu verzichten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich würde die Frage stellen: Was wollen Sie sehen, und was würden Sie als Surrogatmarker für Effektivität zugrunde legen wollen? Da stehen wir vor dem Dilemma, dass wir gerade mit den neuen Therapien nicht eins zu eins sagen können, dass zum Beispiel die Ansprechrate ein guter Surrogatmarker für das Überleben oder PFS ist. Wir haben Studien mit Immuncheckpointinhibitoren – bleiben wir beim Magenkarzinom –, wo wir keinen Benefit für PFS sehen, jedoch einen Gesamtüberlebensvorteil. Was sollen wir als Surrogatmarker nehmen, um solche randomisierten Studien durchzuführen? Ich glaube, wir sind uns einig, wenn wir eine neue Therapie evaluieren, müssen wir, um Sicherheit und Wirksamkeit im Phase-I-Setting nachzuweisen, mit einer einarmigen Studie anfangen. Wenn sich da wie jetzt bei den zielgerichteten Therapien in bestimmten Subgruppen eine solch drastische Wirksamkeit zeigt, die wir vorher nicht gesehen haben, muss ich Sie fragen: Was würden Sie als Patient machen wollen, oder was wollen Sie als Arzt dem Patienten anbieten? Wenn ich Daten in so schwierig zu behandelnden Tumoren sehe, zum Beispiel in biliären Tumoren – das ist gerade schon angekommen –, wenn ich die Überlebenskurven sehe und einen Patienten normalerweise nach einem Jahr nicht mehr sehe, was ist der Punkt, da eine randomisierte Studie durchzuführen? Das verstehe ich inhaltlich nicht. Ich frage mich, wie man als Arzt das empfehlen sollte bzw. als Patient einwilligen sollte, sich randomisieren zu lassen, ohne Crossover. Wenn wir das Crossover machen, haben wir das gleiche Problem wie vorher. Dann sagen Sie wieder: Es gibt keinen Survival Benefit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, in Deutschland würde das nicht mehr gehen. Auch mit einer Zulassung können wir uns das abschminken; das geht nicht. Das heißt, wir würden es in anderen Ländern machen müssen. Es ist ein großes ethisches Problem, wenn wir uns in Länder mit schlechterer medizinischer Versorgung verlagern, um die Evidenz für Deutschland zu generieren. Ich glaube, es geht nicht mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Dem kann ich nur zustimmen. Die EORTC – ich bin Sprecher – hat in den letzten zwei Jahren wiederholt versucht, gerade in Bereichen von MSI-Tumoren

Studien zu bekommen. Es ist extrem schwierig. Einerseits sagen Firmen: Die Patienten sind so selten, die Studien sind in der Rekrutierung bzw. auch im Outcome zu lange. Wie Herr Vogel betont hat, laufen die Studien fünf Jahre, bis man ein Ergebnis sieht. Die Finanzierung über akademische Forschungsgelder ist ebenfalls schwierig. Die DFG, die Krebshilfe oder andere, europäische Forschungsinstitute unterstützen so etwas nicht, weil Medikamente bereits zur Verfügung stehen und jetzt quasi in der Zulassung sind. Wir werden in diesem Bereich von den Studiengruppen wie auch von den Firmen her keine neuen Studien mehr bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Wir sind schon in der allgemeinen Diskussion. Noch kurz zu Herrn Vervölgyi: Was Sie aus einem randomisierten Vergleich sehen wollen, ist die Quantität der Effektstärke in dem Hazard Ratio. Ich gebe Ihnen zu bedenken, dass an der höheren Effektivität kein Zweifel besteht, wenn wir die einarmigen Daten nehmen. Ich gebe Ihnen recht, es besteht quantitativ eine Unschärfe bezüglich der Effektstärke. Aber dass man bei einer so hohen Deckungsgleichheit Tumorentitäten über verschiedene Vergleichsgruppen und solche Dinge hinweg vergleicht: Ich glaube, dass man die Effektstärke in etwa parametrieren kann, wenn auch nicht auf die zweite Dezimalstelle genau. Insofern finde ich es bei der vorliegenden Datenlage prinzipiell wünschenswert, einen randomisierten Vergleich zu haben. Aber er ist für mich verzichtbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Arnold. – Frau Groß vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Groß (GKV-SV): Vielen Dank. – Sie haben schon sehr viel Allgemeines zum MSI-H-/dMMR-Status gesagt. Ich hätte noch zwei Fragen zum biliären Karzinom. Schwierig ist, dass man den Effekt oder das, was man sieht, schwer einordnen kann, weil man den prognostischen Stellenwert bei den einzelnen Entitäten unter Umständen nicht einschätzen kann. Wie sehen Sie den prognostischen Stellenwert des dMMR-/MSI-H-Status beim biliären Karzinom? Kann man zu diesen wenigen Patienten etwas sagen? Es gibt offensichtlich Arbeiten, die zeigen, dass es für diese Patienten eine günstigere Prognose gibt. Kann man überhaupt Aussagen treffen, welchen prognostischen Stellenwert dieser Status bei den Patienten hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Herr Büttner, bitte.

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Noch einmal: Auch beim CCC sind die Patientengruppen extrem klein, sodass man keine großen kontrollierten Studien heranziehen kann, um diese Frage exakt zu beantworten. Bei den hochgradig Mikrosatelliten-instabilen Tumoren werden massenhaft sogenannte Neoantigene erzeugt. Es sind Frame Shifts. Die Eiweißketten, die Codons, verschieben sich. Das heißt, im Immunsystem werden Eiweißstrukturen gezeigt, die so in der Entwicklung dieses Menschen nie da waren. Das bedeutet, dass in den Frühstadien diese Tumoren durch das Immunsystem des Patienten häufig sehr gut kontrolliert werden. Wir sehen zum Beispiel beim Kolonkarzinom, dass wir ungefähr 14 Prozent Instabile haben. Aber wenn man in das systemisch metastasierte Stadium IV geht, ist es nur noch ein Drittel davon, also 4 Prozent. Das heißt, viele dieser Tumoren werden lange Zeit gut kontrolliert. Wenn sie es aber schaffen, das Immunsystem zu überwinden und sich in der Systemsituation auszubreiten, haben sie das Immunsystem niedergedrückt. Dann wachsen diese Tumoren sehr aggressiv. Es gibt viele Studien, die zeigen, dass wahrscheinlich das hämatogen metastasierte instabile Kolonkarzinom eine schlechtere Prognose hat als ein gematchtes Mikrosatelliten-stabiles Karzinom, gleiches Stadium. Das heißt, ich würde jetzt bei den seltenen Tumoren – zum Beispiel Dünndarm- oder Gallengangkarzinom –, die fast alle erst im fortgeschrittenen Stadium detektiert werden, nicht mehr davon ausgehen, dass deren Prognose so viel besser sei. Wir sehen den Endpunkt derer, die im Immunsystem entkommen sind, die die letzte Barriere des Patienten überwunden haben und sich sehr rasch ausbreiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Büttner. – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich kann dem nur zustimmen. Ich wollte Sie zurückfragen, woher Sie die Information haben, dass die Patienten besser laufen. Das Problem ist einfach, dass wir aufpassen müssen, dass wir nicht Äpfel mit Birnen vergleichen. Innerhalb der Tumorentitäten müssen wir, wie Herr Büttner gerade gesagt hat, ganz klar zwischen den frühen Tumoren, der adjuvanten Situation, und den fortgeschrittenen Tumoren unterscheiden. Was früh gut sein kann, dass die Patienten im Stadium II Kolonkarzinom eine bessere Prognose haben, dreht sich, wenn die Patienten im fortgeschrittenen Stadium IV sind. Wenn man von den biliären Tumoren spricht – wir hatten viele Diskussionen auch mit FGFR2-Fusion bei den fortgeschrittenen intrahepatischen Cholangiokarzinomen –: Diese Frage können Sie nicht beantworten, weil wir von vielen dieser Patienten nur Feinnadelbiopsien haben. In der Regel wird keine molekulare Testung, insbesondere kein MSI-Status, erhoben. Das heißt, alle Kollektive, die sich auf molekulare Alterationen beziehen, sind in der Regel Kollektive, bei denen auf Resektate zurückgegriffen wird. Das heißt, wir reden hier wieder von Patienten in deren frühem Tumorstadium, wo sich insgesamt vielleicht noch eine prognostische Bedeutung zeigen kann. Aber das muss man ganz klar von dem unterscheiden, über das wir jetzt reden, wo wir in der palliativen Situation sind, wo diese Tumore genauso wachsen wie bei den MSI-Patienten. Wir haben alle nur drei oder vier MSI-Patienten, ich mit Cholangiokarzinom. Ich kann Ihnen sagen, dass diese Patienten unter Chemotherapie genauso progredient sind. Der dramatische Effekt bei Immuntherapie mit Komplettremission, das sind Kasuistiken, die wir publizieren können, aber dieser dramatische Effekt ist nicht durch eine prognostische Bedeutung zu erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Vogel. – Frau Groß, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Groß (GKV-SV): Ich habe sogar eine Rückfrage bekommen. Auf die Arbeit, auf die ich mich bezogen habe, wurde im EPAR verwiesen. Das ist eine Untersuchung von Goepfert et al., wo zumindest eine atypische Histomorphologie und ein längeres Überleben sowie trotz eines höheren Tumorstadiums ein jüngeres Alter bei den Patienten mit MSI-H festgestellt wurde. Deswegen hat mich die Frage interessiert. – Das nur zu Ihrer Rückfrage.

Weil Sie die FGFR2-Mutation angesprochen haben, hätte ich dazu eine Frage. Darf ich sie stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne, bitte.

Frau Groß: Die Fachgesellschaft DGHO hat in ihrer Stellungnahme geschrieben, dass die Vergesellschaftung mit dMMR/MSI-H eher nicht vorkommt. Können Sie dazu ausführen? Das wäre für uns von Interesse.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Das Overlap zwischen MSI und FGFR2-Fusion meinen Sie? – Diese Arbeit ist gerade im „Journal of Hepatology“ zur Publikation akzeptiert worden. Sie wird in den nächsten zwei, drei Wochen online erscheinen. Wir haben die 6.300 intrahepatischen Cholangiokarzinome untersucht. Da waren, wie in der Literatur beschrieben, 10 Prozent der Patienten solche mit FGFR2-Fusion. Das heißt, wir können aus 650, 680 Patienten mit FGFR2-Fusion zurückblicken. Von denen hat einer oder zwei einen MSI-Status. Das gibt es im Prinzip nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das können Sie auch unterstreichen, Herr Büttner?

Herr Prof. Dr. Büttner (Uniklinik Köln): Dazu haben wir keine eigenen Daten. Inwiefern diese Subgruppen mutually exclusive, also entweder nur das eine oder das andere, oder überlappend sind, dazu kann ich keine fundierten Daten beitragen.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Ich glaube, das ist ein einmaliges Kollektiv, auf das wir gerade zurückgreifen können. Das sind Patienten, die eine umfangreiche molekulare Charakterisierung mit nachweislicher FGFR2-Fusion haben mittels FMI plus TMB. Das ist einmalig, das gibt es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Groß: Ja, vielen Dank!)

Herr Vervölgyi, haben Sie weitere Anmerkungen?

(Herr Dr. Vervölgyi: Nein, danke, hat sich erledigt!)

Ich schaue in die Runde: Hat sonst noch jemand etwas zu sagen? – Nein. Frau Rettelbach, alles kurz zusammenfassen, das ist die finale Herausforderung für heute. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Was ich sicher sagen kann: Es war eine sehr interessante und spannende Diskussion, in der man viel gelernt hat. Sie hat uns eines aufgezeigt: Wir stehen tatsächlich vor einem Dilemma, da die frühe Nutzenbewertung noch keine Regelung für die zukunftsweisenden tumorübergreifenden Biomarker-basierten Studien vorsieht. Wir haben es probiert. Wir haben uns den methodischen Herausforderungen gestellt. Aufgrund des klassischen Ansatzes haben wir eine einzige Studie in fünf einzelne Entitäten aufgesplittet, was zwangsläufig – Herr Vervölgyi hat es angesprochen – zu Limitationen geführt hat. Trotzdem – auch das kam in der Diskussion heraus – zeigt sich für sechs von sieben Analysen bezüglich des Gesamtüberlebens eine Effektstärke mit dem Ausmaß „erheblich“. Dieser gleichgerichtete Effekt über alle Teilanwendungsgebiete hinweg zeigt eines: Der Krebszelle mit diesem bestimmten Biomarker ist völlig egal, in welchem Organ sie sitzt. Entscheidend ist, dass sie tumorübergreifend auf diese Therapie – in diesem Fall mit Pembrolizumab – anspricht, und das tut sie. Der Effekt bezüglich des Gesamtüberlebens ist eindrucksvoll. Das ist das, was wir alle uns für die Patienten wünschen.

Deshalb sehen wir im Einzelnen wie auch tumorübergreifend einen Zusatznutzen für die Entitäten mit MSI-high oder dMMR und vertrauen darauf, dass der G-BA die Ergebnisse in seiner Entscheidungsfindung berücksichtigt und eine Regelung für diese tumorübergreifenden Biomarker-basierten Studien vorsieht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Herr Vogel hat sich noch gemeldet, obwohl wir fertig sind. Aber bitte, gerne.

Herr Prof. Dr. Vogel (DGVS): Tut mir leid, ich muss mich noch rechtfertigen und das mit der Arbeit von Herrn Goeppert klarstellen. Das ist ein guter Freund aus Heidelberg. Wenn wir die Arbeit genau anschauen, sehen wir, dass es vier Patienten sind, über die er spricht, die MSI sind. Das sind Resektate, das sind vier resektierte Patienten. Das geht in die Richtung, was ich gerade gesagt habe. Es ist eine andere Biologie, wenn früh detektiert wird, aber nicht im fortgeschrittenen Stadium. Aus diesen vier resektierten Patienten können Sie keine Schlussfolgerung ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Vogel, dass wir das noch zu Protokoll nehmen können.

Ich bedanke mich bei allen Experten aus der Klinik, bei allen, die Fragen gestellt haben, auch beim pharmazeutischen Unternehmer. Wir werden selbstverständlich sehr intensiv über das diskutieren, was heute Nachmittag besprochen worden ist. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Es ist mittlerweile dunkel geworden, sodass die Freizeitaktivitäten nur noch reduziert stattfinden können.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 16:48 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-404 Pembrolizumab

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

Pembrolizumab
als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie bei Erwachsenen.

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 1. Oktober 2020
- Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 1. September 2016
- Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 17. März 2016
- Aflibercept: Beschluss vom 15. August 2013
- Encorafenib: Beschluss vom 17.12.2020

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	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> KEYTRUDA als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie bei Erwachsenen
Aflibercept L01XX44 ZALTRAP®	ZALTRAP in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.
Bevacizumab L01X C07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.
Calciumfolinat V03AF03 Calciumfolinat- GRY®	Calciumfolinat ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie - bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom
Capecitabin L01BC06 Xeloda®	Xeloda wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).
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"> - in Kombination mit einer Irinotecan-basierter Chemotherapie, - als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX, - als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

Encorafenib L01XE46 Braftovi®	- in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
5-Fluorouracil L01BC02 Benda-5 FU	- Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom
Irinotecan L01XX19 Irinotecan Fresenius	Irinotecan ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom: <ul style="list-style-type: none"> - In Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie einer fortgeschrittenen Erkrankung, - Als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem etablierten 5-Fluorouracil-haltigen Regime nicht angesprochen haben.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
Oxaliplatin L01XA03 Oxaliplatin-GRY®	Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms
Panitumumab L01XC08 Vectibix®	Vectibix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit <i>RAS</i> -Wildtyp <ul style="list-style-type: none"> - in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI. - in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan). - als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza®	Cyramza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.
Regorafenib L01XE21 Stivarga®	Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> - 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Trifluridin/ Tipiracil L01BC59 Lonsurf®	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.
---	--

Quellen: AMIS-Datenbank, AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-404 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. 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	9
3.3 Systematische Reviews.....	21
3.4 Leitlinien.....	71
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	106
Referenzen	108

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AE	Adverse Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive Care
CTC	Chemotherapie
dMMR	Deficient mismatch repair
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EGFR MAB	EGFR monoclonal antibodies
EGFR TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitors
FOLFOX	fluorouracil + oxaliplatin + 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
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	overall response rate
OS	Overall Survival (dt. Gesamtüberleben)
PFS	progression-free survival
RR	Relatives Risiko

SAE	severe adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	time to progression
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation der Synopse: zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *metastasiertes Kolorektalkarzinom* durchgeführt. 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, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 29.06.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 07.01.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 2211 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 37 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2013 [14].

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 15. August 2013 – Aflibercept

Anwendungsgebiet

Zaltrap® in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/ 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRK), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die mit einem Oxaliplatin-haltigen Regime vorbehandelt sind, ist die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [12].

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 1. September 2016 – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet

„Ramucirumab (Cyramza®) ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.“

Vergleichstherapie

Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [15].

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.

G-BA, 2017 [13].

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.

3.2 Cochrane Reviews

Chan DLH et al., 2017 [6].

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/ Komperator:

- EGFR MAb
 - first-line treatment with chemotherapy and an EGFR inhibitor compared to chemotherapy alone;
 - second-line treatment with chemotherapy and an EGFR inhibitor compared to chemotherapy alone;
 - third-line treatment (> 2 prior chemotherapy regimens) with an EGFR inhibitor alone compared to best supportive care.
- 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.
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 ab 2. Therapielinie

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

- PFS
 - Pooled analysis of second-line trials in KRAS exon 2 WT populations (4 RCTs, 1258 participants) showed that adding EGFR MAb to chemotherapy reduced the risk of disease progression by 24% (HR 0.76, 95% CI 0.67 to 0.86; P < 0.001)
 - Pooled analysis of third-line trials in KRAS exon 2 WT populations (2 RCTs, 473 participants) showed that compared to placebo, EGFR MAb reduced the risk of disease progression by 57% (HR 0.43, 95% CI 0.35 to 0.54; P < 0.001)
- OS
 - Pooled analysis of second-line trials (4 RCTs, 1258 participants) in KRAS exon 2WT populations showed that adding EGFRMAb to second-line chemotherapy did not

significantly decrease the risk of death (HR 0.93, 95% CI 0.82 to 1.05; P = 0.25; Analysis 1.2.2). No important heterogeneity was present (Chi² = 2.36, df = 3, P = 0.50, I² = 0%).

- Pooled analysis of third-line trials (2 RCTs, 473 participants) in KRAS exon 2WT populations showed that compared to placebo, EGFR MAb did not significantly decrease the risk of death (HR 0.79, 95% CI 0.50 to 1.24; P = 0.31). Substantial statistical heterogeneity was present (Chi² = 4.35, df = 1, P = 0.04, I² = 77%), likely attributable to the differential cross-over in the two included studies.

- **Tumour response rate**

- Pooled analysis of second-line trials (4 RCTs, 1243 participants) in KRAS exon 2WT populations showed that adding EGFRMAb to second-line chemotherapy increased the rate of response by 21.8% from 11.3% (70/618) to 33.1% (206/625) (OR 3.60, 95% CI 2.45 to 5.30; P < 0.001), with no important heterogeneity (Chi² = 4.18, df = 3, P = 0.24, I² = 28%).
- Pooled analysis of third-line trials (2 RCTs, 457 participants) in KRAS exon 2 WT populations showed that using EGFR Mab compared to placebo increased the rate of response from 0% (0/216) to 14.9% (36/241) (OR 38.44, 95% CI 5.22 to 282.91; P = 0.0003). No important heterogeneity was present (Chi² = 0.01, df = 1, P = 0.91, I² = 0%).

EGFR MAb in KRAS exon 2 mutant participants

- **PFS**

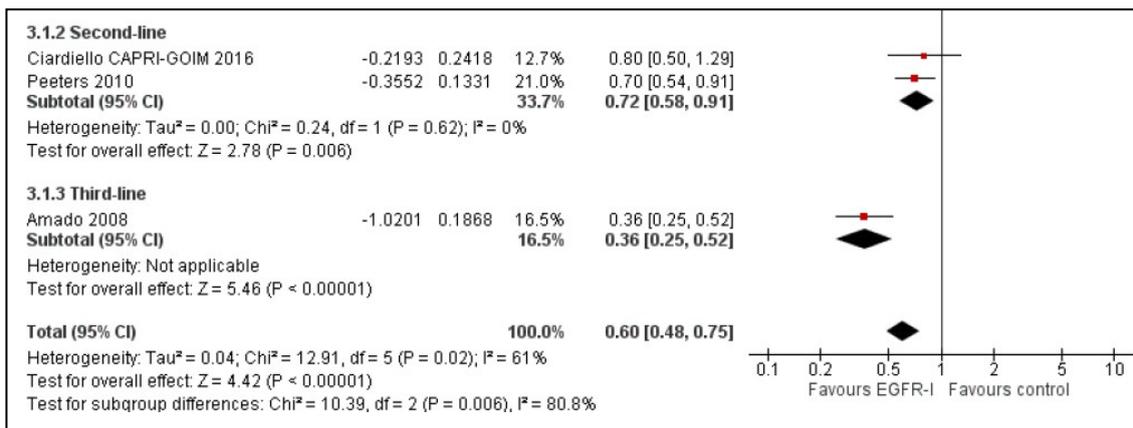
- The only second-line trial reporting PFS outcomes in KRAS exon 2 MT populations was Peeters 2010 (1 RCT, 486 participants). The risk of progression did not significantly decrease (HR 0.85, 95% CI 0.68 to 1.06; P = 0.15)
- Pooled analysis of third-line trials (2 RCTs, 348 participants) showed that using EGFR MAb compared to best supportive care in KRAS exon 2 MT participants did not decrease the risk of progression (HR 0.99, 95% CI 0.80 to 1.24; P = 0.96). No important heterogeneity was present (Chi² = 0.00, df = 1, P = 0.99, I² = 0%).

- **OS**

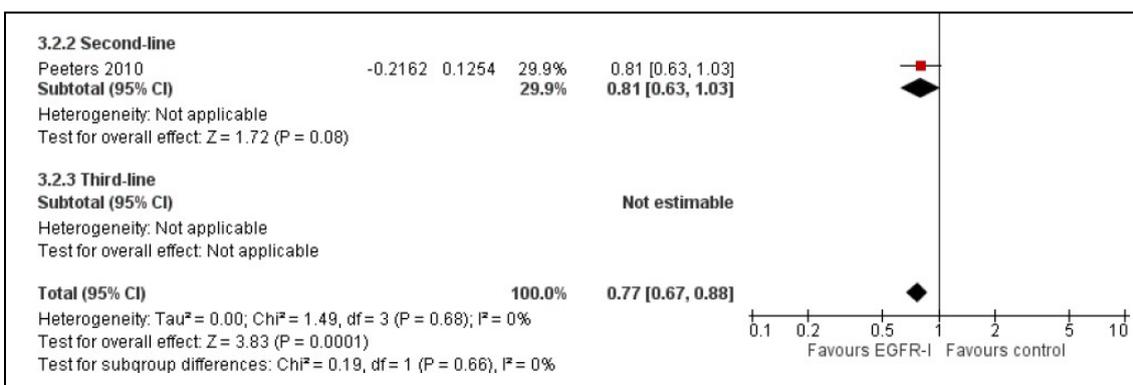
- The one second-line study, Peeters 2010, reported no reduction in risk of death (HR 0.93, 95% CI 0.76 to 1.15; P = 0.52). No important heterogeneity was present in these subgroup analyses (First-line: Chi² = 3.53, df = 4, P = 0.47, I² = 0%; third-line: Chi² = 0, df = 1, P = 0.98, I² = 0%).
- Pooled analysis by line of therapy also showed no significant reduction in risk of death in the third-line (HR 0.98, 95% CI 0.80 to 1.21; P = 0.87)

EGFR MAb in extended RASWT participants

- **PFS**



- OS



EGFR MAb in extended RAS mutant participants

- PFS

- Pooled analysis of second-line trials (2 RCTs, 616 participants) in extended RAS MT populations showed that adding EGFR Mab in the second-line setting did not significantly decrease the risk of progression (HR 1.05, 95%CI 0.62 to 1.79; Analysis 4.1.2). Substantial heterogeneity was present in this analysis (Chi² = 2.64, df = 1, P = 0.10, I² = 62%). This was potentially due to the inclusion of different populations in the trials: Peeters 2010 enrolled participants all with KRAS genotypes, and thus their population in this analysis comprises both participants with KRAS exon 2 mutations as well as other KRAS or NRAS mutations; in contrast, Ciardiello CAPRI-GOIM 2016 restricted enrolment to people with KRAS exon 2 WT tumours, and thus their population in this analysis would not have had KRAS exon 2 mutations, but rather mutations in other exons of KRAS or NRAS. Interpretation of this subgroup analysis should therefore be interpreted with caution.
- The only third-line trial reporting PFS outcomes in this population was Amado 2008 (1 RCT, 213 participants), which reported no significant decrease in risk of progression with HR 0.97 (95% CI 0.73 to 1.29).

- OS

- 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.

Kommentare zum Review

- 4 Studien für Second-Line
- 2 Studien für Third-Line – Placebovergleich

Amado 2008	
Methods	Phase III open-label RCT; n = 572
Participants	Advanced colorectal cancer; prior treatment with fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin
Interventions	Panitumumab vs best supportive care
Outcomes	Primary endpoint: OS. Secondary endpoints: PFS, TRR, QoL (EORTC QLQ-C30), safety
Notes	Funded by Amgen. Median follow-up 14.1 months for participants still alive. Amado: employment/leadership position (Amgen), stock ownership (Amgen). Chang: employment/leadership position (Amgen), stock ownership (Amgen)
Karapetis CO17 2008	
Methods	Phase III RCT; n = 572
Participants	People with mCRC, prior treatment with fluoropyrimidine, irinotecan, and oxaliplatin
Interventions	Cetuximab vs best supportive care
Outcomes	Primary outcome: OS. Secondary outcomes: PFS, TRR, quality of life
Notes	Supported by National Cancer Institute of Canada, ImClone Systems, and Bristol-Myers Squibb. Karapetis: consulting fees (Merck Serono), Zalberg: research grants (Amgen, Merck Serono, Bristol-Myers Squibb, Alphapharm)

Mocellin S et al., 2017 [22].

Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer (Review) determine the efficacy and toxicity of second-line.

Fragestellung

To determine the efficacy and toxicity of second-line systemic therapy in people with metastatic CRC.

Methodik

Population:

People with distant metastatic or locally advanced unresectable CRC (that is, TNMstage IV disease) that had progressed, recurred or did not respond to first-line systemic therapy.

Intervention/ Komperator:

Any second-line systemic therapy regimen (single agent or combinatory regimen). We considered the following comparisons:

- second-line systemic therapy versus control (placebo or best supportive care);
- comparisons of different second-line systemic therapy regimens.

Endpunkte:

OS, PFS, ORR, SAE, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (the Cochrane Library 2016, Issue 4)
- Ovid MEDLINE (1950 to May 2016)
- Ovid MEDLINE In-process & Other Non-Indexed Citations (1946 to May 2016)
- Ovid EMBASE (1974 to May 2016)
- Searching in other resources

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

34 Studien (N=13.787)

Charakteristika der Population:

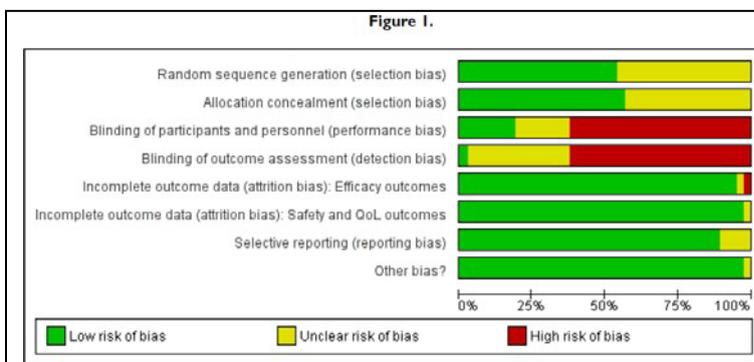
The main features of each of the 34 included trials (overall enrolling 13,787 participants; range: 55 to 1298; median: 247) are reported in the Characteristics of included studies table.

One trial compared four arms (Bendell 2013'folfiri), four trials compared three arms (Cohn 2013'conat; Élez 2015; O'Neil 2014; Rothenberg 2003'folfox), and the remaining 27 trials compared two arms. Only one trial compared a second-line chemotherapy regimen with best

supportive care (Cunningham1998). The other included studies compared two or more different second-line treatments.

Qualität der Studien:

Considering the risk of single biases across trials, a high risk was present in a significant proportion (greater than 50%) of trials only for performance and detection bias (Figure 1). However, it should be noted that performance bias was unavoidable in some circumstances (e.g. chemotherapy compared to best supportive care); moreover, it is unlikely that this type of bias had a significant impact on the trial results and ultimately on the findings of the meta-analysis. While evaluating the risk of bias we did not find any difference between different outcomes; therefore, the risk assessment across domains is reported as a single assessment for all outcomes.



Studienergebnisse:

1. Chemotherapy (irinotecan) was more effective than best supportive care (HR for OS: 0.58, 95% CI 0.43 to 0.80; 1 RCT; moderate quality evidence);
2. modern chemotherapy (FOLFOX (5-fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin), irinotecan) is more effective than outdated chemotherapy (5-fluorouracil) (HR for PFS: 0.59, 95% CI 0.49 to 0.73; 2 RCTs; high-quality evidence) (HR for OS: 0.69, 95% CI 0.51 to 0.94; 1 RCT; moderate-quality evidence);
3. irinotecan-based combinations were more effective than irinotecan alone (HR for PFS: 0.68, 95% CI 0.60 to 0.76; 6 RCTs; moderate-quality evidence);
4. targeted agents improved the efficacy of conventional chemotherapy both when considered together (HR for OS: 0.84, 95% CI 0.77 to 0.91; 6 RCTs; high-quality evidence) and when bevacizumab was used alone (HR for PFS: 0.67, 95% CI 0.60 to 0.75; 4 RCTs; high-quality evidence).

Patient or population: people with metastatic CRC Settings: second-line treatment Intervention: modern CTX (FOLFOX or irinotecan) Comparison: 5FU						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	5FU	Modern CTX				
Overall survival	800 per 1000	671 per 1000 (560 to 780)	HR 0.69 (0.51 to 0.94)	167 (1 RCT)	+++ - Moderate	Reason for downgrading: only 1 trial available
Progression-free survival	900 per 1000	749 per 1000 (669 to 818)	HR 0.59 (0.49 to 0.73)	470 (2 RCTs)	++++ High	-
Overall tumour response	34 per 1000	99 per 1000 (50 to 197)	RR 2.96 (1.66 to 5.27)	866 (3 RCTs)	++++ High	-
Severe adverse effects	450 per 1000	621 per 1000 (481 to 801)	RR 1.39 (1.22 to 1.58)	843 (3 RCTs)	+++ - Moderate	Reason for downgrading: between-study heterogeneity

*The basis for the **assumed risk** (median control group risk across studies) for survival outcomes is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
5FU: 5-fluorouracil; **CI**: confidence interval; **CRC**: colorectal cancer; **CTX**: chemotherapy; **FOLFOX**: fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin; **HR**: hazard ratio; **RCT**: randomized controlled trial; **RR**: risk ratio.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Systemic therapy offers a survival benefit to people with metastatic CRC who did not respond to first-line treatment, especially when targeted agents are combined with conventional chemotherapeutic drugs. Further research is needed to define the optimal regimen and to identify people who most benefit from each treatment.

We could not draw any conclusions on other debated aspects in this field of oncology, such as ranking of treatments (not all possible comparisons have been tested and many comparisons were based on single trials enrolling a small number of participants) and quality of life (virtually no data available).

Kommentare zum Review

- Fokus auf 2. Therapielinie

Wulaningsih W et al., 2016 [35].

Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone for overall survival and progression free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer (Review)

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of two chemotherapeutic regimens, irinotecan monotherapy or irinotecan in combination with fluoropyrimidines, for patients with advanced CRC when administered in the first or second-line settings.

Methodik

Population:

patients diagnosed histologically or cytologically with locally advanced and/or metastatic CRC

Intervention:

IRI with fluoropyrimidines administered intravenously or orally

Komperator:

single agent IRI

Endpunkte:

OS, TTP, PFS, QoL, AE, CR, PR

Recherche/Suchzeitraum:

Bis Dezember 2014; update Januar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane 'Risk of bias' tool

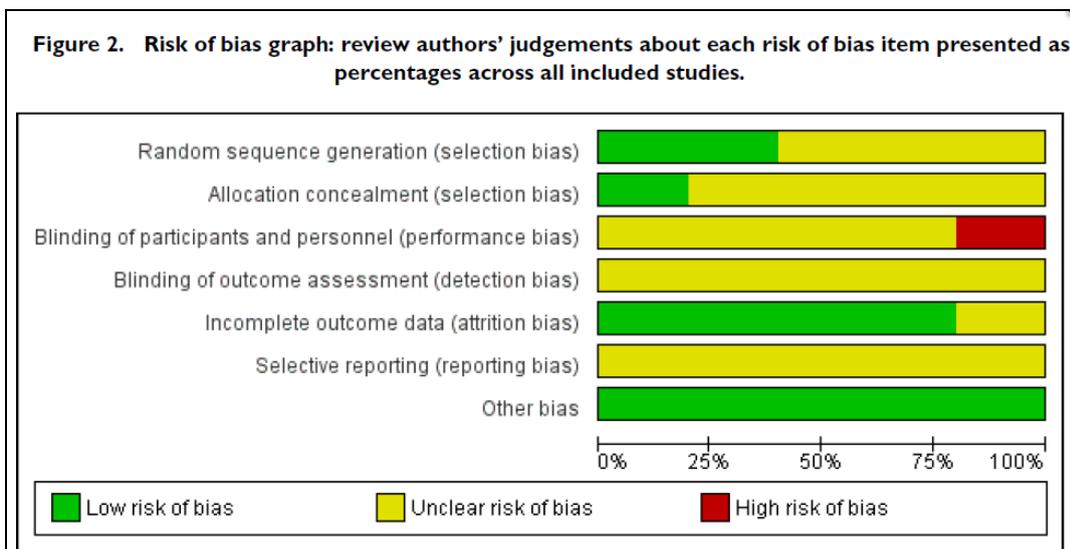
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Charakteristika der Population:

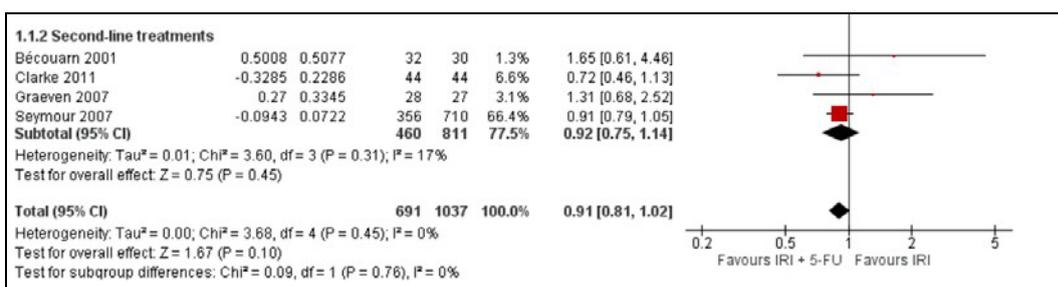
A total of 1,726 patients were randomised: 686 in the IRI-fluoropyrimidine combination group and 1,040 in the control group. Four of the studies administered IRI and the combination of IRI with fluoropyrimidine as a second-line treatment (Bécouarn 2001; Clarke 2011; Graeven 2007; Seymour 2007) and one study as a first-line treatment (Saltz 2000)

Qualität der Studien:

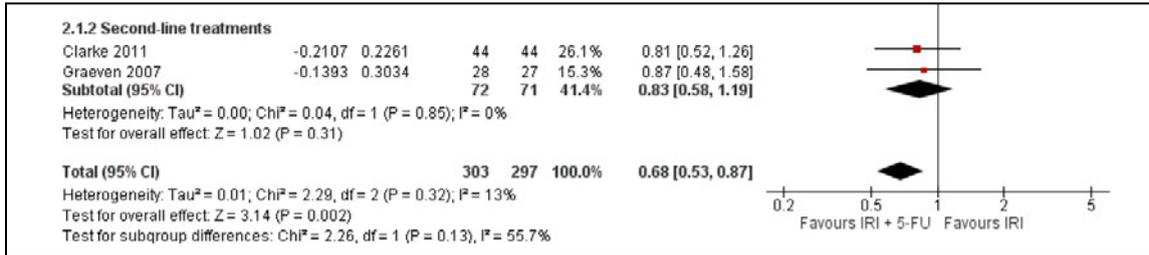


Studienergebnisse:

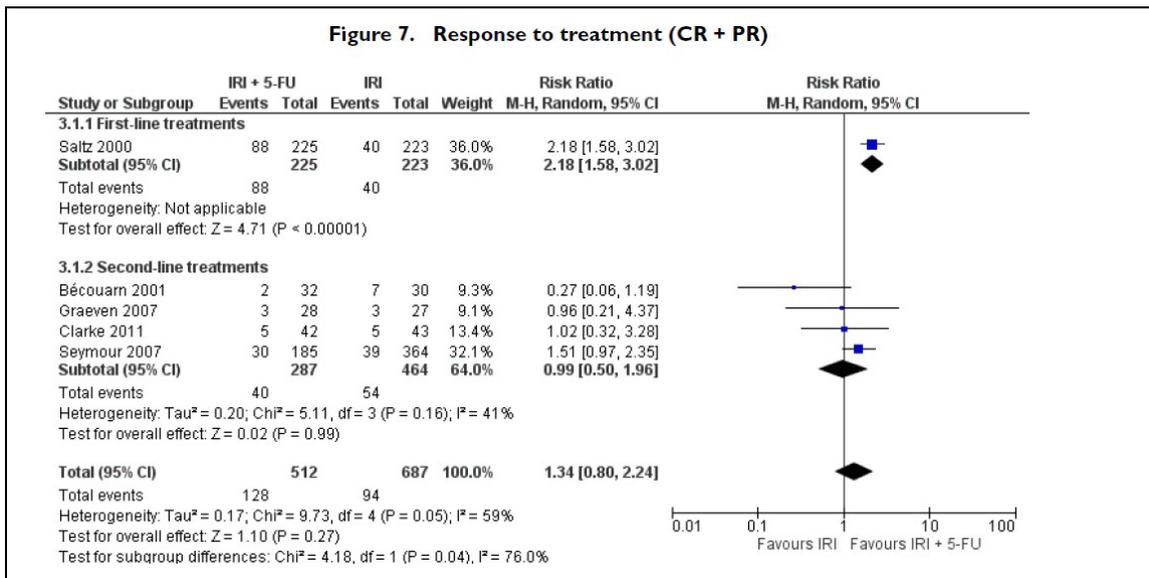
• OS



- **PFS**



- **Response to treatment (CR + PR)**



- **Adverse events**

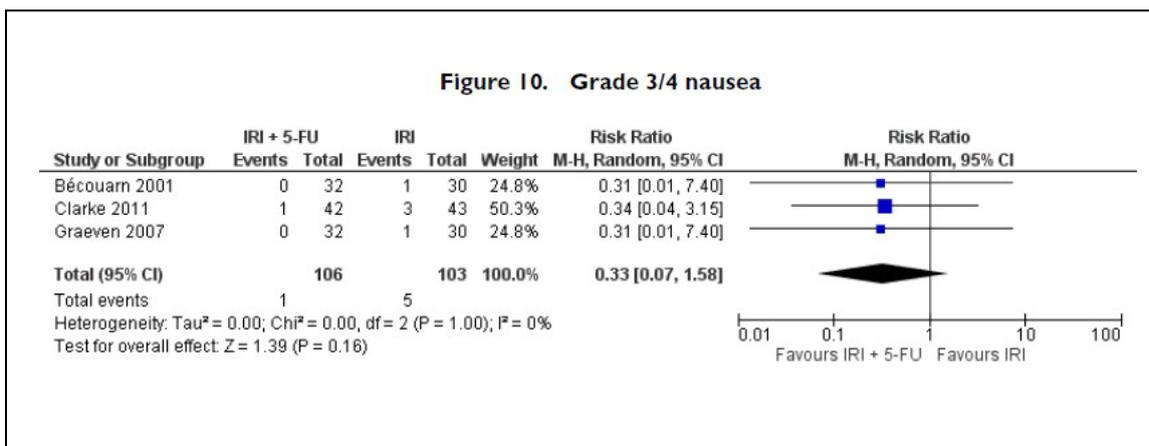


Figure 14. Grade 1/2 alopecia

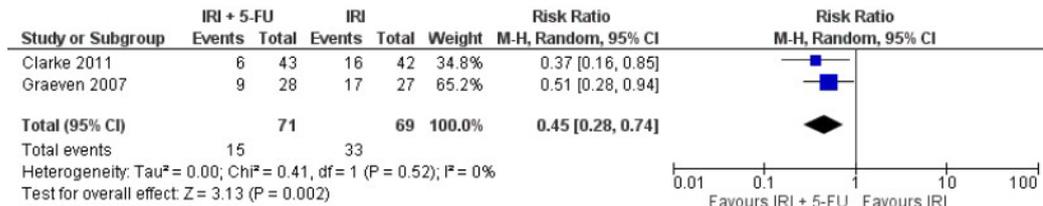
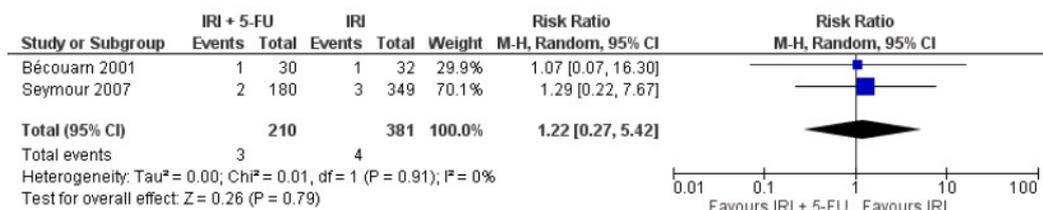


Figure 15. Neuropathy



Anmerkung/Fazit der Autoren

There was no overall survival benefit of the irinotecan and fluoropyrimidine treatment over irinotecan alone, thus both regimens remain reasonable options in treating patients with advanced or metastatic CRC. Given the low and moderate quality of the evidence, future studies with sufficient numbers of patients in each treatment arms are needed to clarify the benefit observed in progression-free survival with combination irinotecan and fluoropyrimidines.

Kommentare zum Review

- Pat. mit fortgeschrittenen und/ oder metastasierten CRC umfasst
- Fokus auf 2. Therapielinie

3.3 Systematische Reviews

Su GL et al., 2020 [30].

A meta-analysis comparing regorafenib with TAS-102 for treating refractory metastatic colorectal cancer.

Fragestellung

to compare the efficacy and toxicity of regorafenib and TAS-102.

Methodik

Population:

- patients with treatment-refractory mCRC

Intervention:

- regorafenib

Komparator:

- TAS-102

Endpunkte:

- OS, PFS, toxicity (incidence of severe adverse effects)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library through December 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials were included in the analysis

Charakteristika der Population:

Table I. The primary characteristics of the eligible studies.

First author	Year	Country	Number of patients		Mean patient age		Number of male patients		Reference
			Regorafenib	TAS-102	Regorafenib	TAS-102	Regorafenib	TAS-102	
Toshinori Sueda	2016	Japan	23	14	59	66	12	10	19
Toshikazu Moriwaki	2018	Japan	146	54	Not report	Not report	126	197	20
Toshiki Masuishi	2016	Japan	223	327	64	64	90	30	21

Qualität der Studien:

- All studies included in this study were based on moderate- to high-quality evidence.

Studienergebnisse:

- Regorafenib was significantly associated with disease progression (odds ratio [OR]= 0.33, 95% confidence interval [CI]= 0.21–0.50) and adverse events (OR= 4.38, 95% CI= 2.69–7.13).
- However, overall (OR= 0.97, 95% CI= 0.81–1.17) and progression-free survival (OR= 1.01, 95% CI= 0.86–1.18) did not significantly differ between the groups.
- The most common treatment-related adverse events in the regorafenib group were neutropenia (OR= 0.06, 95% CI= 0.03–0.11), hand-foot syndrome (OR= 50.34, 95% CI= 10.44–242.84), and liver dysfunction (OR= 34.51, 95% CI= 8.30–143.43). Conversely, the incidence of thrombocytopenia did not differ between the two groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis found that regorafenib and TAS-102 have similar efficacy but different adverse event profiles in patients with mCRC who are refractory to standard chemotherapy. To our knowledge, patient comorbidities and the safety profiles of the drugs are the major drivers of the selection of regorafenib or TAS-102. Further analyses of biomarkers, assessments of initial dose reduction, or the use of combination therapy may aid in further tailoring the treatment for chemotherapy-resistant mCRC to obtain maximal clinical benefits.

He S et al., 2020 [17].

Efficacy of immunotherapy with PD-1 inhibitor in colorectal cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

a meta-analysis on the effects of the monotherapy anti-PD-1 inhibitors in treating metastatic colorectal cancer (mCRC).

Methodik

Population:

- patients with diagnostic CRC

Intervention/Komparator:

- anti-PD-1 inhibitors: pembrolizumab or nivolumab

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of science, Elsevier, Cochrane Library, Embase and CNKI (China National Knowledge Infrastructure) before 22 May 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool. Risk of bias for each item was graded as 'low', 'unclear' and 'high'

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- six studies were included with a total of 297 participants
- Among the five studies evaluating immunotherapy with PD-1 inhibition, two studies were conducted to evaluate the performance of nivolumab and four studies described the performance of pembrolizumab

Charakteristika der Population:

- All the eligible patients had progressed on or after, at least one previous line of treatment, including chemotherapy, monoclonal antibody or targeted therapy

Table 1. Characteristics of included studies for programmed cell death protein-1 inhibitor on colorectal cancer.												
Study	Year	n	Age (years)	M/F	Anti-PD-1 inhibitor	OS rate at 1 year (%)	DCR	PFS rate 1 year (%)	ORR (%)	Dose	Molecular phenotypes	Ref.
Keynote 164	2018	63	59 (23–83)	33/30	Pembrolizumab	76	95%	41	33	200 mg every 3 weeks	dMMR	[11]
Le <i>et al.</i>	2015	11	46 (24–65)	6/5	Pembrolizumab	-	90%	-	40	10 mg/kg	dMMR	[13]
		21	61 (32–79)	13/8	Pembrolizumab	-	11%	-	0	10 mg/kg	pMMR	
O'Neil <i>et al.</i>	2017	23	57 (40–78)	13/10	Pembrolizumab	29.8	-	4.3	4	10 mg/kg	pMMR	[14]
Overman <i>et al.</i>	2017	74	52.5 (44–64)	44/30	Nivolumab	73	69%	50	31.1	3 mg/kg	dMMR	[9]
T. Le <i>et al.</i>	2017	86	57 (24–92)	44/42	Pembrolizumab	76	-	64	52	-	dMMR	[12]
Topalian <i>et al.</i>	2012	19	63 (29–85)	-	Nivolumab	-	-	-	0	0.3 mg/kg	pMMR	[10]

-: Non declared; DCR: Disease control rate; dMMR: DNA mismatch repair deficient; mCRC: Metastatic colorectal cancer; MSI-H: Microsatellite instability-high; MSS: Microsatellite-stable; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PD-1: Programmed cell death protein-1; PFS: Progression-free survival; pMMR: DNA mismatch repair proficient.

Qualität der Studien:

Figure 1. Flow diagram of the literature search in this meta-analysis.

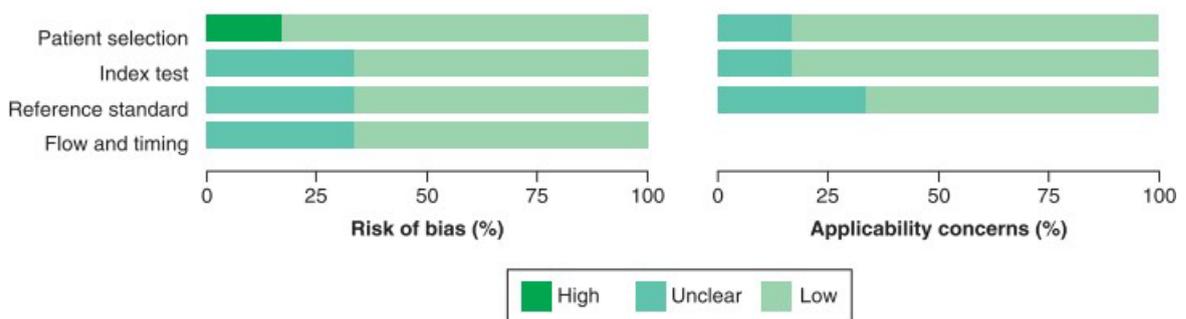


Figure 2. Risk of bias summary of six included studies.

Studienergebnisse:

- The overall survival rate at 1-year was 64.2% (95% CI: 0.46–0.83).
- Disease control rate was 56.5% (CI: 0.27–0.86) and the objective response rate as 19.7% (CI: 0.08–0.32).
- The 1-year-progression-free survival rate was 38.4% (CI: 0.12–0.66).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The efficacy of monotherapy anti-PD-1 inhibitor is encouraging with prolonged survival related to patients with dMMR/MSI-H mCRC. Still, treatments like surgical operation, radiotherapy or chemotherapy are still the main treatments modality. The result of current study shows a promising future of PD-1 inhibitor on treatment of CRC. We encourage more attention on the exploration of PD-1 inhibitor in the treatment of CRC patients and with the results showing that PD-1 inhibitors are effective in dMMR CRC and MSI-H mCRC, additional information is needed for a further evaluation on it.

Fan Q et al., 2020 [10]

Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Provide Limited Benefits for Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis.

Fragestellung

To demonstrate the efficacy and safety of selective VEGFR inhibitors in the management of mCRC.

Methodik

Population:

- mCRC patients

Intervention:

- chemotherapy + VEGFR

Komparator:

- Chemotherapy without VEGFR

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) rates, overall survival (OS) rates, complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD), objective response rates (ORRs), disease control rates (DCRs) and adverse effect (AE) rates

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Web of Science, Ovid MEDLINE, Google Scholar, Springer and Cochrane Central databases from the inception of the database to January 15, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 studies with a total of 9362 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of the included studies.

First Author	Publication Year	Location of Study	Patients	Number of Patients in VEGFR Inhibitor Group/Control Group	Number of male Patients In VEGFR Inhibitor Group/Control Group	Median Age of VEGFR Inhibitor Group/Control Group	Intervention Method	VEGFR Targets
Axel Grothey	2013	Multiple nations	Previously treated mCRC	505/255	311/153	61/61	Regorafenib (160 mg/d for 3 weeks on/1 week off)/placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Jin Li	2015	Multiple nations	Previously treated mCRC	136/68	85/33	57.5/55.5	Regorafenib (160 mg/d for 3 weeks on/1 week off)/placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Rui-Hua Xu	2017	China	Previously treated mCRC	47/24	35/17	50/54	Fruquintinib (5 mg/d for 3 weeks on/1 week off)/placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Cristina Grávalos	2018	Spain	Previously treated mCRC	25/24	16/17	69/67	Axitinib (5 mg/d in cycles of 4 weeks)/placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Jin Li	2018	China	Previously treated mCRC	278/138	158/97	55/57	Fruquintinib (5 mg/d for 3 weeks on/1 week off)/placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Xiaoli Liao	2018	China	Previously treated advanced CRC	27/26	20/16	51/58.5	Apatinib (500 mg/d)/none	VEGFR-2
E. Van Cutsem	2018	Multiple nations	Previously treated mCRC	386/382	236/218	62/62	Nintedanib (400 mg/d for 3 weeks on/1 week off)/placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
J. Randolph Hecht	2011	Multiple nations	Previously untreated mCRC	585/583	368/352	59.1/59.69(Mean)	FOL-FOX4+vatalanib(1250 mg/d)/FOLFOX4+placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
T. Kato(20 mg)	2012	Japan	Previously untreated mCRC	58/58	38/39	63.5/64(Mean)	mFOL-FOX4+cediranib(20 mg/d)/mFOL-FOX4+placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
T. Kato(30 mg)	2012	Japan	Previously untreated mCRC	56/58	30/39	53.6/64(Mean)	mFOL-FOX4+cediranib(30 mg/d)/mFOL-FOX4+placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Alfredo Carrato	2013	Multiple nations	Previously untreated mCRC	386/382	222/203	59/58	FOLFIR+sunitinib(37.5mg/d)/FOLFIR+placebo	VEGFR-2
Josep Tabernero	2013	Multiple nations	Previously untreated mCRC	97/101	42/63	59.2/60.3(Mean)	FOL-FOX4+sorafenib(800 mg/d)/FOLFOX4+placebo	VEGFR-3
Eric Van Cutsem	2011	Multiple nations	Previously treated mCRC	426/429	264/268	60.5/59.2(Mean)	FOL-FOX4+vatalanib (1250 mg/d) /FOL-FOX4+placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3

Table 1 contd...



Paulo M. Hoff	2012	Multiple nations	Previously untreated mCRC	502/358	299/212	58/59	FOL-FOX4/mFOLFOX4/C APOX + cediranib(20 mg/d)/mFOL-FOX4+placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Hanna K. Sanoff	2018	United States and Ireland	Previously treated mCRC	120/61	68/30	62/62	FOLFIRI+regorafenib (160 mg/d)/FOLFIRI+placebo	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Hans-Joachim Schmoll	2012	Multiple nations	Previously untreated mCRC	709/713	412/414	59/60	Cediranib(20 mg/d)+mFOL-FOX4/bevacizumab (5 mg/kg every 14 d)+mFOLFOX4	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Johanna C. Bendell	2013	Multiple nations	Previously treated mCRC	36/35	16/24	58.5/60	Axitinib(5 mg/d)+mFOL-FOX4/FOLFIRI/bevacizumab(5 mg/kg every 14 d)+ mFOL-FOX4/FOLFIRI	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
D Cunningham(20 mg)	2013	Multiple nations	Previously treated mCRC	71/66	49/39	-	Cediranib(20 mg/d)+mFOL-FOX4/bevacizumab (10 mg/kg every 14 d)+mFOLFOX4	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
D Cunningham (30 mg)	2013	Multiple nations	Previously treated mCRC	73/66	47/39	-	Cediranib (30 mg/d)+mFOL-FOX4/bevacizumab (10 mg/kg every 14 d)+mFOLFOX4	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Jeffrey R. Infante	2013	United States	Previously untreated mCRC	42/43	25/28	61/64	Axitinib (5 mg/d) +mFOL-FOX4/bevacizumab (5 mg/kg every 14 d)+mFOLFOX4	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Bert H. O'Neil (7.5mg)	2014	Multiple nations	Previously treated mCRC	50/49	30/29	62/57	Linifanib (7.5 mg/d)+mFOL-FOX4/bevacizumab (10 mg/kg every 14 d)+mFOLFOX4	VEGFR-1, VEGFR-2
Bert H. O'Neil (12.5mg)	2014	Multiple nations	Previously treated mCRC	49/49	26/29	59/57	Linifanib (12.5 mg/d)+mFOL-FOX4/bevacizumab (10 mg/kg every 14 d)+mFOLFOX4	VEGFR-1, VEGFR-3
Al B. Benson	2016	Multiple nations	Previously untreated mCRC	177/88	118/55	61.9/62.6(Mean)	Tivozanib(5 mg/d)+mFOL-FOX4/bevacizumab (5 mg/kg every 14 d)+mFOLFOX4	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3

Table 1 contd...

Galal KM	2011	Saudi Arabia	Previously treated mCRC	18/17	11/11	57/58	Sorafenib (800mg/d)+cetuximab(1100mg/m ² in a month)/cetuximab (1100mg/m ² in a month)	VEGFR-2
Lillian L. Siu	2013	Multiple nations	Previously treated mCRC	376/374	247/234	64.1/63.4	Brivanib (800mg/d)+cetuximab (1100mg/m ² in a month)/cetuximab(1100mg/m ² in a month)+placebo	VEGFR-2

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
Al B. Benson 2016	?	?	+	+	+	+	?
Cristina Grávalos 2018	?	?	+	+	+	+	?
D Cunningham 2013	?	?	+	+	+	+	?
Eric Van Custem 2011	+	?	+	+	+	+	?
Hans-Joachim Schmoll 2012	?	?	+	+	+	+	?
J. Randolph Hecht 2011	+	?	+	+	+	+	?
Jeffrey R. Infante 2013	+	?	+	+	+	+	?
Jin Li 2018	?	?	+	+	+	+	?
Johanna C. Bendell 2013	?	?	+	+	+	+	?
Paula M. Hoff 2012	?	?	+	+	+	+	?
Rui-Hua Xu 2017	+	?	+	+	+	+	?
T. Kato 2012	?	?	+	+	+	+	?
Xiaoli Liao 2018	?	?	?	?	-	+	?

Studienergebnisse:

- Compared with placebo, selective VEGFR inhibitors significantly increased the PFS rate, SD, PR and DCR, reduced PD, caused more treatment-emergent adverse events (TEAEs), hypertension, hand-foot skin reaction, diarrhoea, fatigue, and thrombocytopenia and increased aspartate aminotransferase (AST) concentration.
- There was no significant difference between selective VEGFR inhibitors and placebo regarding OS rate, CR, ORR, proteinuria, hyperbilirubinaemia or alkaline phosphatase (ALP) concentration.

Table 2. Results of forest plots for the PFS rate and OS rate.

	Comparisons	Number of Included Studies	OR	95% CI	P Value	χ^2	I^2
PFS rate							
-	Selective VEGFR inhibitors vs placebo at 7 months	6	4.96	1.77,13.91	0.002	0.004	71%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+placebo at 18 months	6	1.11	0.76,1.61	0.59	0.008	68%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+bevacizumab at 10 months	8	0.83	0.57,1.21	0.34	0.01	61%
-	Selective VEGFR inhibitors +cetuximab vs cetuximab at 7 months	2	1.49	1.07,2.07	0.02	0.60	0%
OS rate							
-	Selective VEGFR inhibitors vs placebo at 15 months	6	1.28	0.75,2.20	0.37	0.001	75%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+placebo at 12 months	8	0.94	0.78,1.13	0.51	0.23	25%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+bevacizumab at 20 months	7	0.76	0.54,1.07	0.12	0.09	45%
-	Selective VEGFR inhibitors +cetuximab vs cetuximab at 12 months	2	1.21	0.90,1.64	0.21	0.69	0%

- Additionally, compared with FOLFOX4+placebo, FOLFOX4+ selective VEGFR inhibitors, clearly reduced PD, and caused more 3-4 AEs, serious AEs, hypertension, hand-foot syndrome, diarrhoea, nausea, vomiting, decreased appetite, dehydration, fatigue, dizziness, neutropaenia and thrombocytopenia.
- For PFS rate, OS rate, CR, PR, SD, ORR, abdominal pain, peripheral sensory neuropathy, asthaenia, anaemia and hypokalaemia rates, there was no significant difference between FOLFOX4+ selective VEGFR inhibitors and FOLFOX4+placebo.
- However, compared with FOLFOX4+bevacizumab, FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors, led to increased hypertension, neutropaenia, fatigue, thrombocytopenia and asthaenia. There is no clear difference between FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors and FOLFOX4+bevacizumab with regard to PFS rate, OS rate, CR, PR, SD, PD, ORR, diarrhoea, nausea, vomiting, peripheral neuropathy and abdominal pain rates.
- Selective VEGFR inhibitors+cetuximab increased PFS and PR and reduced PD compared to cetuximab, but there was no statistical difference between the two groups for OS and SD.

Table 3. Results of forest plots for CR, PR, SD, PD, ORR and DCR.

-	Comparisons	Number of Included Studies	OR	95% CI	P value	X ²	I ²
CR							
-	Selective VEGFR inhibitors vs placebo	6	1.50	0.06,36.99	0.81	-	-
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+placebo	6	0.91	0.39,2.10	0.83	0.60	0%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+bevacizumab	6	1.09	0.52,2.28	0.81	0.71	0%
PR							
-	Selective VEGFR inhibitors vs placebo	7	3.84	1.21,12.23	0.02	0.92	0%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+placebo	5	1.00	0.74,1.37	0.98	0.05	57%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+bevacizumab	6	0.90	0.75,1.07	0.23	0.47	0%
-	Selective VEGFR inhibitors +cetuximab vs cetuximab	2	2.04	1.28,3.26	0.003	0.86	0%
SD							
-	Selective VEGFR inhibitors vs placebo	3	4.65	2.37,9.11	<0.00001	0.42	0%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+placebo	5	1.07	0.89,1.28	0.49	0.42	0%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+bevacizumab	6	0.95	0.80,1.14	0.59	0.83	0%
-	Selective VEGFR inhibitors +cetuximab vs cetuximab	2	1.27	0.96,1.69	0.10	0.42	0%
PD							
-	Selective VEGFR inhibitors vs placebo	2	0.15	0.07,0.33	<0.00001	0.91	0%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+placebo	5	0.62	0.45,0.85	0.003	0.55	0%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+bevacizumab	6	1.09	0.83,1.43	0.54	0.46	0%
-	Selective VEGFR inhibitors +cetuximab vs cetuximab	2	0.46	0.34,0.63	0.54	<0.00001	0%
ORR							
-	Selective VEGFR inhibitors vs placebo	3	3.74	0.82,17.00	0.09	0.49	0%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+placebo	5	0.97	0.74,1.28	0.84	0.13	44%
-	FOLFOX4+selective VEGFR inhibitors vs FOLFOX4+bevacizumab	5	0.74	0.51,1.09	0.13	0.34	12%
DCR							
-	Selective VEGFR inhibitors vs placebo	5	6.23	3.33,11.65	<0.00001	0.0001	82%

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with placebo or cetuximab, selective VEGFR inhibitors alone or combined with cetuximab seemed to be more efficacious for mCRC respectively; however, the effects were not better than FOLFOX4 alone or when combined with bevacizumab for mCRC. Additionally,

selective VEGFR inhibitors were not as safe as placebo or FOLFOX4 alone or in combination with bevacizumab in mCRC.

Kommentare zum Review

- Therapielinien gemischt.

Cao M et al., 2020 [4].

Comparison of efficacy and safety for patients with beyond second line treated metastatic colorectal cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

We performed this systematic review and network meta-analysis to evaluate the efficacy and safety of regorafenib, TAS-102, fruquintinib, cetuximab and panitumumab in mCRC patients beyond second line treatment in randomized controlled trials (RCTs).

Methodik

Population:

- patients with previously treated mCRC (had previously received at least two regimens or were unable to tolerate standard treatments)

Intervention/Komparator:

- compare different drugs with control (placebo or best supportive care [BSC])

Endpunkte:

- OS, progression-free survival [PFS], adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed in March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration risk bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies
- All of the eight studies compared these different drugs (one drug per study) as single agents versus placebo.

Charakteristika der Population:

- There were 3,289 patients (regorafenib, n=641; TAS102, n=917; fruquintinib, n=325; panitumumab, n=231; control, n=1,175) from eight RCTs in this network meta-analysis.

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
Axel et al. 2013	+	+	+	+	+	+	+
Jianming Xu et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+
Li et al. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Li et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+
Rafael et al. 2008	+	+	-	-	+	+	+
Robert et al. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Takayuki et al. 2012	+	+	+	+	+	+	+
Xu et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

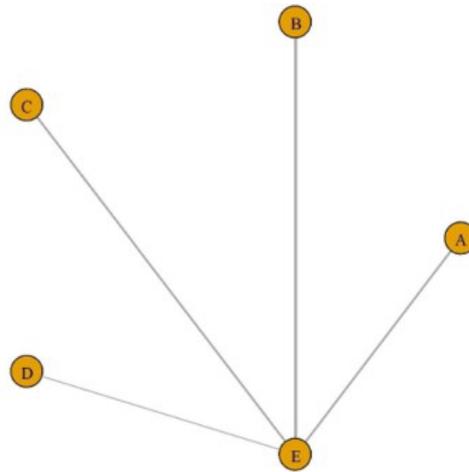


Figure 3. Network of the comparisons for the network meta-analysis (A: regorafenib; B: TAS-102; C: fruquintinib; D: panitumumab; E: placebo).

- Indirect comparisons showed that OS was not significantly different among the four drugs, but regorafenib (HR = 0.68, 95% CI, 0.46–0.95) and TAS-102 (HR = 0.69, 95% CI, 0.51–0.91) showed better OS than the placebo group. Fruquintinib (HR = 0.27, 95% CI, 0.17–0.45), regorafenib (HR = 0.43, 95% CI, 0.26–0.62) and TAS-102 (HR = 0.45, 95% CI, 0.31–0.63) showed better PFS than the placebo group, but there were no significant differences in PFS among the four drugs.
- When considering KRAS status, indirect comparison showed that OS and PFS for mutant KRAS patients was not significantly different among the four drugs and placebo.
- Patients with wild-type KRAS who received one of the four drugs exhibited significantly better OS and PFS than the placebo group, with the exception of OS for patients treated with panitumumab (HR = 1, 95% CI, 0.77–1.3). Panitumumab also performed worse for OS than fruquintinib (HR = 1.8, 95% CI, 1.2–2.8), regorafenib (HR = 1.6, 95% CI, 1.1–2.3) and TAS-102 (HR = 1.5, 95% CI, 1.1–2.1).
- There was no significant difference in OS among fruquintinib, regorafenib or TAS-102 treated patients. Fruquintinib exhibited significantly better PFS compared with regorafenib (HR = 0.38, 95% CI, 0.25–0.59), TAS-102 (HR = 0.39, 95% CI, 0.26–0.58) and panitumumab (HR = 0.4, 95% CI, 0.26–0.62).
- Indirect comparison showed that the incidence of grade 3–5 toxicity reaction for regorafenib and fruquintinib were significantly higher than the placebo group (regorafenib: RR = 3.7, 95% CI, 1.8–7.8; fruquintinib: RR = 3.2, 95% CI, 1.2–8.8); regorafenib exhibited a higher toxicity profile than TAS-102 (RR = 3.1, 95% CI, 1.2–9.2). In addition, the incidence of all grades toxicity reaction for regorafenib was higher than placebo (RR = 1.8, 95% CI, 1–3.1), but no significant differences with TAS-102, fruquintinib and panitumumab.
- Subgroup analysis of specific toxicity types showed the most common non-hematological toxicity, which occurred in at least 10% of patients taking any of the four drugs, was diarrhea. There was no significant difference among the all grade diarrhea for these four drugs. Regorafenib and TAS-102 represented significantly higher gastrointestinal adverse effects than fruquintinib, but no differences between each other (TAS-102: diarrhea, RR = 0.62, 95% CI, 0.38–1; vomiting, RR = 1.5, 95% CI, 0.2–12). Regorafenib and fruquintinib were associated with higher rates of hand-foot skin reaction (HFSR) and hypertension compared

with TAS-102. Skin-related toxicities were the most common cause of panitumumab related toxicity reactions, which occurred in 90% of patients.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, regorafenib, TAS-102 and fruquintinib all showed positive effects on OS and PFS, though there was no evidence to indicate that any one treatment had better efficacy than the others. Clinicians should consider potential adverse events as they relate to each individual patient's condition when making treatment choices. For patients with wild-type KRAS, fruquintinib exhibited significantly better PFS and was well tolerated, with reduced gastrointestinal adverse effects compared with the other drugs, making it a promising agent for treatment of patients with wild-type KRAS mCRC beyond second line.

Casadei-Gardini A et al., 2020 [5].

Is There an Optimal Choice in Refractory Colorectal Cancer? A Network Meta-Analysis.

Fragestellung

Network meta-analysis (NMA) evaluated and compared the efficacy of these 4 therapeutic alternatives in the setting of patients with chemorefractory CRC.

Methodik

Population:

- patients with chemorefractory CRC

Intervention/Komparator:

- drugs used in the third-line treatment of advanced colon cancer.

Endpunkte:

- OS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database until November 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien/Charakteristika der Population:

- The NMA between TAS-102 and regorafenib included data from 2170 individual patients with CRC fulfilling the eligibility criteria. Of these patients, 641 had received regorafenib (29.5%), 805 had received TAS-102 (37.1%), and 724 had (33.4%) received placebo.
- The NMA of all drugs approved for refractory and/or mCRC included data from 3739 patients fulfilling the eligibility criteria. Of these, 641 had received regorafenib (17.1%), 805 had received TAS-102 (21.5%), 787 had received cetuximab (21.0%), 499 had received panitumumab (13.3%), and 1009 (27.0%) had received placebo or BSC.

Supplemental Table 10 Characteristic of Studies Selected for Network Meta-analysis						
Variable	TERRA ¹	RECOURSE ²	CONCUR ³	CORRECT ⁴	NCT00079066 ⁵	ASPECCT ⁶
Primary outcome	OS	OS	OS	OS	OS	OS
Trial type	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	No inferiority
Treatment	TAS-102 versus PBO	TAS-102 versus PBO	Rfen versus PBO	Rfen versus PBO	Cmab versus BSC	Pmab versus Cmab

Abbreviations: BSC = best supportive care; Cmab = cetuximab; OS = overall survival; PBO = placebo; Pmab = panitumumab; Rfen = regorafenib.

Qualität der Studien:

Supplemental Table 11 Possible Sources of Bias From Randomized Controlled Trials Included in Network Meta-analysis						
Variable	TERRA ¹	RECOURSE ²	CONCUR ³	CORRECT ⁴	NCT00079066 ⁵	ASPECCT ⁶
Random sequence generation (selection bias)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Allocation concealment (selection bias)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Double	Double	Double	Double	Impossible	Impossible
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High (due to double blinding)	High (outcome not influenced by lack of blinding)	High (outcome not influenced by lack of blinding)			
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Selective reporting (reporting bias)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Other bias	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviation: NA = not available.

Studienergebnisse:

- No difference in OS was found between regorafenib and TAS-102.
- For a rectal primary location, TAS-102 conferred benefit versus placebo (hazard ratio [HR], 0.671), but regorafenib did not (HR, 0.950).
- For patients aged > 65 years, TAS-102 showed benefit versus placebo (HR, 0.579) but regorafenib did not (HR, 0.816).
- For patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 in the indirect comparison, regorafenib showed benefit versus placebo (HR, 0.687), as did TAS-102 (HR, 0.756) but with a lower advantage.
- For patients with RAS wild type not previously treated with anti-EGFR antibodies, panitumumab was the optimal choice for OS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our NMAs were unable to identify a difference in term of OS between regorafenib and TAS-102. However, the clinical efficacy of TAS-102 appears to be improved compared with regorafenib for patients with a primary rectal location, ECOG PS > 0, and age > 65 years. In contrast, regorafenib was associated with improved clinical efficacy for patients with ECOG PS 0 and age < 65 years. In the RAS WT population, anti-EGFR antibody therapy was clearly superior with respect to clinical activity compared with regorafenib and TAS-102. These findings should be viewed as exploratory, and further prospective studies are warranted to validate these data.

Petrelli F et al., 2020 [25].

A systematic review of salvage therapies in refractory metastatic colorectal cancer.

Fragestellung

a systematic review of all the published phase 2–3 trials, with the scope to evaluate the benefit of any later-line regimens in refractory metastatic CRC.

Methodik

Population:

- patients with mCRC

Intervention/Komparator:

- third-line treatments or beyond

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), response rate (ORR), stable disease rate (SD), and 6-month and 1-year OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, EMBASE, and Cochrane Library from January 2008 to May 5, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias and the Risk of Bias in Nonrandomized Studies of Interventions (ROBINS I) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien/Charakteristika der Population/Qualität der Studien:

- Overall, 7556 patients were included from 67 studies (n = 70 arms)



Table 1 Characteristics of included studies

Author/year	Type of study	Pts n ^o	Median age (years) /PS 0-1 (%)	CT schedule (%)	Biologic-1 (%)	Biologic-2 (%)	ORR %	SD %	PFS (months)	OS (months)	6 m OS %	12 m OS %	Risk of bias
Alomare/2011	Phase 2	50 (50% ≥ 5 L)	56/NR	-	BEV (100)	EVE (100)	0 (n = 49)	46	2.3	8.1	60	34	Moderate
Andre/1999	Phase 2	33	60,8/94 (WHO)	FOLFIRI (100)	-	-	6	61	4.5	5.75	80	50	Moderate
Andre/2012	Phase 2	41*	62/89.3 (WHO)	CPT-11 (100)	PANI (100)	-	46.3	34.1	8.7	15.8	80	60	Moderate
Baratelli/2017	Phase 2	42 (47% ≥ 4 L)	67,8/100	MMC + UFT + FA (100)	-	-	2.3 (n = 29)	23.9	3.3	6.9	-	-	Moderate
Becerra/2014	Phase 2	168 (76% ≥ 4 L)	60/97	-	Figitumumab 20 & 30 mg/kg	-	0	-	1.4	5.7	35	25	Low
Bouche/2011	Phase 2	46 (86% ≥ 4 L)	83/NR	-	BIBF 1120 (100)	Afatinib (100)	0	43.5	1.9	5.5	45	-	Moderate
Calegari/2017	Phase 2	41 (63% ≥ 4 L)	66/85	Temozolamide (100)	-	-	10	22	1.9	5.1	41	16.2	Moderate
Cascinu/2017	Phase 3	70 (31 + 39)	61/100 (FOLFOX), 64/100 (CPT-11 + CET)	FOLFOX (44)	FOLFOX (44)	CPT-11 + CET (56)	23/21	-	44.7	-	-	-	Moderate
Chen Y/2019	Phase 2	46 (4.3% 4 L)	57/93.5	S-1 + raltitrexed (100)	-	-	13	41.3	3.82	13.3	82	55	Moderate
Chen X/2019	Phase 2	26 (100% ≥ 4 L)	57/77	-	Apatinib (100)	-	0	23	3.9	7.9	-	-	Low
Choi/2015	Phase 2	25	61/40	CAPE + oral FA (100)	-	-	12	44	2.8 (TTP)	7.1	80	36	Moderate
Chong/2005	Phase 2	36 (50% ≥ 5 L)	64/78	CAPE + MMC (100)	-	-	15.2 (n = 33)	48.5	5.4	9.3	70	30.6	Moderate
Cremolini/2018	Phase 2	28	69/64 (PS 0)	CPT-11 (100)	CET (100)	-	21	32	3.4	9.8	-	-	Low
Chung/2010	Phase 2	47 (100% ≥ 3 L)	62/100	-	Tremelimumab (100)	-	2	2	2.3	4.8	40	10.7	Moderate
Ducreux/2017	Phase 2	37	62/100	NAB-paclitaxel (100)	-	-	0	16	2	-	-	-	Moderate
Eng/2019	Phase 3	267 (77% ≥ 5 L)	57,6/100	ATEZO+COBI (A 50)	ATEZO (B 25)	REGO (C 25)	A 3; B 2 C 2	A 23; B 19 C 32	A 1.91; B 1.94 C 2	A 8.87; B 7.10; C 8.51	A 63, B 61, C 60	A 40; B 38; C 29	Low
Fakih/2012	Phase 2	58 (100% ≥ 3 L)	60/93	5-FU + FA (100)	Vorinostat 800 mg >3 days (100)	Vorinostat 1400 mg >3 days (100)	1.7	27.5	2.65	6.6	50	20	Moderate
Grothey/2013	Phase 3	500 (75% ≥ 4 L)	61/100	-	REGO (100)	-	1	40	1.9	6.4	52.5	24.3	Low
Hecht/2007	Phase 2	148	59.5/100	-	PANI (100)	-	9	29	3.5	9	60	25	Low
Hickish/2017	Randomized phase 2	207 (60% ≥ 4 L)	64/82	-	MABp1 (100)	-	0	17	-	6.1	50	15	Moderate
Hsu/2018	Phase 2	41 (93% ≥ 4 L)	62/95	S-1 + FA (100)	-	-	0 (n = 36)	61.1	2.5	7.63	70	27	Moderate
Huang/2013	Phase 4	269 (36% ≥ 4 L)	60/94	OXA- or IRI-based CT (100)	CET (100)	-	20.1	20.5	3.37	17.57	82	59	Moderate
Jonker/2018	Phase 3	138 (41% ≥ 4 L)	64/100	-	Napabucasin (100)	-	0	12	1.8	4.4	32	10	Moderate
Kemeny/2004	Randomized phase 2	209 (101 + 108)	63	LV5FU2 (48.3)	FOLFOX-4 (51.7)	-	2	48	2.4 (TTP)	11.4	74/74	48/35	Low
Kopetz/2015	Phase 2	21 (71% ≥ 4 L)	65/100	-	VEMU (100)	-	5	33.3	2.1	7.7	60	30	Low
Lee/2014	Phase 2	41 (65% ≥ 4 L)	62/100	GEM + UFT (100)	-	-	2.4	34.1	1.7	9.2	60	39	Serious
Li/2018	Phase 3	278 (31.6% ≥ 4 L)	55/72.3	-	Fruquintinib (100)	-	4.7	57.5	3.7	9.3	70	31	Low
Li/2015	Phase 3	136 (65% ≥ 4 L)	57.5/100	-	REGO (100)	-	4	47	3.2	8.8	68	35	Low
Matsuda/2015	Phase 2	45 (42% ≥ 4 L)	NR/97.8	XELOX (100)	-	-	46.7	48.9	3.8	10.7	78	35	Moderate
Mayer/2015	Phase 3	534 (83% ≥ 4 L)	63/	TAS-102	-	-	1.6	42.4	2	7.1	58	27	Low
Meric-Benslam/2019	Phase 2	57 (70% ≥ 4 L)	55/98	-	TRAST (100)	PERT (100)	32	44	2.9	11.5	70	50	Low
Miranda/2016	Phase 2	50 (68% ≥ 4 L)	57/96	5-FU + FA (100)	Metformin (100)	-	0	22	1.8	7.9	53	35	Moderate
Moorecraft/2013	Phase 2	29 (62% ≥ 4 L)	66/100	Patupilone (100)	-	-	0	13.7	2.6	6.1	50	27	Low
Morano/2018	Phase 2	25 (78% ≥ 4 L)	62/100	Temozolomide + CPT-11 (100)	-	-	24	44	4.4	13.8	72	60	Low
Muro/2009	Phase 2	52 (48% ≥ 4 L)	59/100	-	PANI (100)	-	13.5	33	2	9.3	-	-	Serious
Ng/2013	Phase 2	199	61/97.5	-	EVE (100)	(70 mg/w or 10 mg/day)	0	31.7	1.7	5.9	48	22	Low
Osumi/2018	Phase 2	40	59/100	CPT-11 (100)	CET (100)	-	25.0	47.5	5.7	15.1	88	60	Moderate
Overman/2017	Phase 2	74 (54% ≥ 4 L)	52.5/100	-	NIVO (100)	-	31.1	37.8	Not reached	Not reached	84	73.4	Moderate
Overman/2018	Phase 2	119 (40% ≥ 4 L)	58/100	-	NIVO (100)	IPI (100)	54	31	Not reached	Not reached	90	85	Moderate
Pishvaian/2018	Phase 2	75 (50% ≥ 4 L)	56/97	Temozolomide (100)	Veliparib (100)	-	2.6	21.3	1.8	6.6	50	20	Moderate
Ramanathan/2008	Phase 2	45 (22% ≥ 4 L)	59/98	Milataxel (100)	-	-	0	6.6	1.4 (TTP)	-	-	-	Moderate
Reidy/2010	Randomized phase 2	64	61/100	-	IMC-A12 + CET (50)	IMC-A12 (50)	1.5^	-	1.78	6.8	48	27	Moderate
Santoro/2010	Phase 2	33 (50% ≥ 4 L)	65/100	-	NGR-hTNF (100)	-	3	36	2.5	13.1	73	50	Low
Sartore Bianchi/2016	Phase 2	27 (100% ≥ 5 L)	62/100	-	TRAST (100)	LAP (100)	30	44	5.25	11.5	84	45	Low
Shitara/2011	Phase 2	30 (70% ≥ 4 L)	60/98	CPT-11 (100)	CET (100)	-	30	50	5.8	Not reached	83	60	Moderate
Siu/2013	Phase 3	750 (100% ≥ 4 L)	63,7/90	-	CET + brivanib (50)	CET (50)	10.4	47	4.2	8.45	62	33	Low
Skougand/2016	Phase 2	66	63/88	CPT-11 (100)	CET (100)	-	21.2	66.7	NR	12	90	55	Moderate
Soeda/2014	Phase 2	41	68/100	CPT-11 (100)	CET (100)	-	12	26.8	2.65	8.9	68	25	Moderate
Spindler/2014	Phase 2	49	63/96	GEM (100)	CAPE (100)	-	0	30	2.7	6.8	50	10	Moderate
Spindler/2015	Phase 2	107	62/90.7	CPT-11 (100)	CET (100)	-	20	34	3.5	7.2	-	-	Moderate
Stec/2014	Phase 2	74 (62% ≥ 4 L)	62/100	MMC + 5FU + AF (100)	-	-	3.2	53.2	4.9	9.7	74	38	Moderate
Strosberg/2012	Phase 2	37 (89% ≥ 4 L)	60/81	-	RO4929097 (100)	-	0 (n = 33)	18	1.8	6	50	-	Moderate
Tahara/2008	Phase 2	39 (64% ≥ 4 L)	58/100	CPT-11 (100)	CET (100)	-	38.8	33.3	4.1 (TTP)	8.8	66	45	Moderate
Takajishi/2016	Phase 2	23 (27% ≥ 4 L)	64/100	S-1 (100)	CET (100)	-	29.7	27	5.5	13.5	-	-	Serious
Tanioka/2019	Phase 2	41 (63% ≥ 4 L)	67/97.5	S-1 + OXA (100)	BEVA (70.7%)	-	10	54%	3.3	10.1	80	40	Low
Tarbach/2010	Phase 2	38 (54% ≥ 4 L)	63/100	-	Mapatumumab (100)	-	0 (n = 35)	32	1.2	-	-	-	Moderate
Van Cutsem/2014	Randomized phase 2	142 (29.5% ≥ 4 L)	59,6/100	-	PANI (100)	Rilotumumab or ganitumumab (66)	24.6	38	4.7	12	80	52	Low
Vincenzi/2009	Phase 2	48 (100% ≥ 4 L)	68/75	5FU + AF (100)	BEV (100)	-	6.5	30.4	3.5 (TTP)	7.7	-	-	Moderate
Wilke/2008	Phase 2	1147 (46.5% ≥ 4 L)	62/100	CPT-11 (100)	CET (100)	-	20.1	25.1	3.2	9.2	68	40	Moderate
Wolpin/2013	Phase 2	40	56/97.5	-	Tivozanib (100)	EVE (100)	0	50	3	5.6	49	31	Moderate
Wu/2013	Phase 2	24	57/-	PEM (100)	-	-	3.45	20.7	2.5 (TTP)	9.1	-	-	Moderate
Xu RH/2017	Phase 2	47 (74.5% ≥ 4 L)	50/100	-	-	-	2.1 (n = 45)	66	4.73	7.72	73	24	Moderate

	Randomized phase 2			Fruquintinib (100)									
Xu RH/2017	Phase 2	99 (61% \geq 4 L)	55/100	–	Famitinib (100)	–	2.2	57.6	2.1	7.4	60	30	Moderate
Yamaguchi/2015	Phase 2	31 (81% \geq 4 L)	69/94	S-1 + LV (100)	BEV (100)	–	7 (n = 28)	58	5.3	9.9	74	41	Moderate
Yoshida/2016	Phase 2	30	68/92	S-1 (100)	BEV (100)	–	0	63	3.7	8.6	70	33	Moderate
Yoshino/2012	Randomized phase 2	112 (77% \geq 4 L)	64/97	TAS-102	–	–	1	43	2	9	70	37	Low

PS, performance status; CT, chemotherapy; ORR, overall response rate; SD, stable disease; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; NR, not reported; BEV, bevacizumab; EVE, everolimus; FOLFIRI, FU + FA + irinotecan; CPT-11, irinotecan; PANI, panitumumab; MMC, mitomycin C; UFT, tegafur + uracil; AF, folinic acid; FOLFOX, FU + FA + oxaliplatin; CET, cetuximab; CAPE, capecitabine; ATEZO, atezolimumab; COBI, cobimetinib; REGO, regorafenib; 5-FU, fluorouracil; OXA, oxaliplatin; IRI, irinotecan; VEMU, vemurafenib; GEM, gemcitabine; XELOX, capecitabine + oxaliplatin; TRAST, trastuzumab; PERT, pertuzumab; NIVO, nivolumab; IPI, ipilimumab; LAP, lapatinib; PEM, pembrolizumab; LV, leucovorin; *, all wild type patients; LCRC, left colorectal cancer; RCRC, right colorectal cancer; ^, cumulative for all arms

Studienergebnisse:

- Overall, the pooled ORR and SD were 15.4% (95% CI 13–18%) and 36.9% (95% CI 33.5–40.6%). Median PFS, 6-month and 1-year OS, and median OS were 3.2 (95% CI 2.9–3.3) months, 65.4% (95% CI 61.9–68.8%), 36% (95% CI 32.3–39.9%) and 8.8 (95% CI 8.3–9.2) months.
- Overall survival was different in the monotherapy, polychemotherapy, chemotherapy + targeted therapy, and targeted therapy alone arms (7.6, 9.5, 10.3, and 7.9 months, respectively, P for difference = 0.01).
- Median PFS were respectively 2.3, 3.9, 3.8, and 2.6, respectively (P for difference <0.01).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the results of the present systematic review, and despite the lack of definitive prospective data suggesting a benefit of one strategy over another (single agent vs. polychemotherapy, targeted therapies alone or in combination), the combination of two or more agents is associated with a higher ORR, median PFS and OS than single agents alone. Individual treatment decisions should be customized for each patient based on specific factors such as performance status, comorbid conditions, renal and hepatic function, treatment compliance, and preference. Prospective trials are needed in which approved single agents (e.g., regorafenib and trifluoridine/ tipiracil) for refractory CRC are introduced earlier during the course of disease. Molecular selection (e.g., MSI and HER-2) of treatment, active multiagent combinations, anti-EGFR rechallenge, or reintroduction of previous chemotherapy regimens are potential strategies to implement in clinical practice.

Galvano A et al., 2019 [11].

How to Deal with Second Line Dilemma in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

To analyze and compare the efficacy and safety of treatment using anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept and ramucirumab) or anti-EGFR (cetuximab and panitumumab) agents in second-line in RAS wt mCRC patients, through a systematic review of data reported in the literature.

Methodik

Population:

- patients with histologically proven diagnosis of advanced colorectal cancer in progression after first-line chemotherapy

Intervention/Komparator:

- argeted therapies (anti-VEGF or anti-EGFR) associated with backbone chemotherapy (CT) regimen (FOLFOX/4 or 6, FOLFIRI, CAPOX) versus CT alone

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), PFS, OS AEs–adverse events and SAEs–serious adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Data available up to March 2019 on Medline (PubMed), EMBASE databases and Cochrane-Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- The overall quality assessment was evaluated according to the CONSORT checklist statement / Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of eight studies

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)
Bennounna et al.	+	?	?	+	+	+
Giantonio et al.	+	?	-	?	+	+
Masi et al.	+	+	-	?	+	+
Peeters et al.	+	-	-	+	+	+
Seymour et al.	+	?	-	+	+	+
Sobrero et al.	+	?	+	?	+	+
Tabernero et al.	+	+	+	-	+	+
Van Cutsem et al.	+	+	+	+	+	+

Figure 5. Bias summary: Review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

Studienergebnisse:

Direct Comparisons

- Anti-VEGF + CT vs CT alone
 - Five RCTs enrolling 3879 patients evaluated Anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept or ramucirumab) + CT vs CT in second line mCRC settings.
 - Pooled results showed statistically significant differences in terms of DCR (RR 1.15, 95% CI 1.07–1.23; $p = 0.0001$), PFS (HR 0.73, 95% CI 0.68–0.78; $p < 0.00001$) and OS (HR 0.81, 95% CI 0.75–0.87; $p < 0.00001$) favouring anti-VEGF combinations.
 - Our analysis reported also a significant trend towards ORR for anti-VEGF combinations (RR 1.46, 95% CI 1.00–2.12; $p = 0.05$).
 - Subgroup analysis concerning RAS/BRAF status showed statistical significance of anti-VEGF combinationx in RAS WT or RAS mutated patients both in term of PFS and OS (only a trend for RAS mutated OS).
 - As regards safety endpoints, in our pooled analysis anti-VEGF combinations have been shown to significantly increase drug-related risk of bleeding (RR 2.40, 95% CI 1.11–5.23; $p = 0.03$), arterial hypertension (RR 4.07, 95% CI 1.82–9.09; $p = 0.0006$), neutropenia (RR 1.34, 95% CI 1.07–1.61; $p = 0.002$), venous thromboembolism (RR 1.40, 95% CI 1.02–1.92; $p = 0.03$) and proteinuria (RR 8.48, 95% CI 4.20–17.13; $p \leq 0.00001$). Grade 3–5 serious adverse events (SAEs) risk was associated to anti-VEGF strategy (RR 1.23, 95% CI 1.14–1.33; $p \leq 0.00001$). As for most common AEs, anti-VEGF addition did affect diarrhea, vomiting, asthenia and neutropenia risk (RR 1.43, 95% CI 1.31–1.56; $p < 0.00001$).
- Anti-EGFR + CT vs EGFR Alone
 - Three randomized phase III controlled trials (RCTs) enrolling a total of 2944 patients investigated the addition of an anti-EGFR agent (cetuximab or panitumumab) in the same mCRC setting (second line).
 - Our pooled results showed a statistically significant anti-EGFR combination benefit in terms of ORR (RR 2.85, 95% CI 2.01–4.06; $p < 0.00001$), DCR (RR 1.20, 95% CI 1.06–1.36; $p = 0.005$) and PFS (HR 0.71, 95% CI 0.64–0.80; $p < 0.00001$) but not for OS (HR 0.98, 95% CI 0.88–1.10; $p = 0.31$), if compared with CT alone.
 - Considering RAS, our analysis confirmed mutated RAS status as a negative predictive factor for anti-EGFR efficacy both in all the above mentioned endpoints.
 - For safety analysis, EGFR drug-related skin toxicities (RR 24.12, 95% CI 13.11–44.36; $p < 0.00001$) and hypomagnesaemia (RR 13.49, 95% CI 3.20–56.81; $p = 0.0004$) were more associated with anti-EGFR combination regimen. Diarrhea (RR 1.77, 95% CI 1.50–2.09; $p < 0.00001$) risk was significantly related to anti-EGFR strategy. We also registered a trend over neutropenia (RR 1.15, 95% CI 1.00–1.32; $p = 0.05$) and asthenia (RR 1.15, 95% CI 0.99–1.35; $p = 0.07$) while no significant difference was observed for vomiting. Grade 3–5 SAEs were mostly related to anti-EGFR strategy (RR 1.40, 95% CI 1.31–1.50; $p < 0.00001$).

Indirect Comparisons

- Anti-VEGF vs Anti-EGFR
 - For clinical endpoints in the overall population, we obtained significant differences favoring anti-VEGF combination in OS (HR 0.83, 95% CI 0.72–0.94) and DCR (RR 1.27,

95% CI 1.04–1.54) while anti-EGFR showed superiority in terms of ORR (RR 0.54, 95% CI 0.31–0.96).

- No statistical difference in PFS was registered. Comparisons in the RAS wild type subgroup showed a greater benefit for anti-VEGF agents in terms of OS while Anti-EGFR demonstrated benefit over anti-VEGF in ORR (RR 0.63, 95% CI 0.31–0.96), although they did not reach a statistical relevance.
- As regards most common safety events, anti-VEGF strategies increased the risk for asthenia (RR 1.34, 95% CI 1.03–1.75), with a trend for neutropenia (RR 1.17 95% CI 0.98–1.40) and vomiting (RR 1.37, 95% CI 0.94–2.00). No difference in terms of diarrhea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

To our knowledge, our meta-analysis results support, for the first time, a trend towards improved OS and DCR for anti-VEGF combinations in second line mCRC and thus providing to clinicians a robust and encouraging scientific evidence to select the best strategy for every patient according to mutational status, clinical conditions and toxicities. Moreover, this scenario should change with the improvement of immunotherapy. Nonetheless, prospective phase III studies are needed to evaluate the optimal treatment sequencing of biological therapies.

Duan KF et al., 2019 [9].

The efficacy of panitumumab in refractory metastatic colorectal cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

to clarify and evaluate the effectiveness of panitumumab in patients with refractory mCRC.

Methodik

Population:

- mCRC patients who had received prior chemotherapy

Intervention:

- panitumumab

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane and Embase were searched up to October 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's "Risk of bias" tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of 7 RCTs_

Charakteristika der Population:

Table 1. Detailed information of included studies

Study,Year	Treatment regimen		Patients number		Age(years)	
	Study arm	Comparative arm	Study arm	Comparative arm	Study arm	Comparative arm
Shitara, 2016	FOLFIRI plus panitumumab	FOLFIRI plus bevacizumab	59	58	62	64
Jerzak, 2017	panitumumab monotherapy	cetuximab plus irinotecan	803	278	64	61
Hecht 2014	FOLFIRI plus panitumumab	FOLFIRI plus bevacizumab	91	91	62	58
Kim 2016	panitumumab plus best supportive care	best supportive care	189	188	62	60
Hayashi, 2018	panitumumab	cetuximab	44	178	/	/
Peeters, 2015	FOLFIRI plus panitumumab	FOLFIRI alone	208	213	60	60
Yamaguchi, 2016	Panitumumab plus irinotecan	Cetuximab plus irinotecan	42	107	62	63

Qualität der Studien:

- All included studies were based on moderate to high quality evidence.

Studienergebnisse:

- PFS
 - the pooled results from 6 studies showed that the PFS of the chemotherapy group was comparable with the panitumumab group
- OS
 - no significant difference in OS between the panitumumab group and the chemotherapy group
- ORR
 - The pooled ORR data showed a significant difference between the two groups (OR=3.71, 95% CI 1.34-10.31; p=0.01) i.e. significantly increased ORR was found in the panitumumab group
- Subgroup analysis of patients treated with panitumumab plus irinotecan-based chemotherapy
 - patients treated with panitumumab plus irinotecan-based chemotherapy did not differ significantly in PFS versus the controls and OS
- Subgroup analysis of patients treated with panitumumab-based chemotherapy vs cetuximab-based chemotherapy
 - pooled data showed no significant difference in PFS and OS between panitumumab and cetuximab for pretreated advanced mCRC patients

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the current study indicates that panitumumab was not associated with either OS or PFS benefit, but significantly increased ORR among pre-treated mCRC patients. Development in the therapy of mCRC patients who have disease progression after failure of initial therapy have led to a paradigm of “personalized” medicine in oncology, at least in selected patients with driver gene mutations such as EGFR mutations, which need to be explored in the future.

Sun H et al., 2019 [31].

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 (RASWTmetastatic 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, antiEGFR 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

Charakteristika der Population:

- A total of 8848 patients aged from 21 to 86 years. 4278 patients received anti-EGFR MoAbs plus chemotherapy, 4340 patients received chemotherapy alone
- nine studies for anti-EGFR MoAbs plus oxaliplatin-based chemotherapy (6 FOLFOX, 2 CapeOX, 1 Nordic FLOX; n = 5859 patients), four studies for anti-EGFR MoAbs plus irinotecan-based chemotherapy (3FOLFIRI, 1 irinotecan; n=1818 patients), three studies for

anti-EGFR MoAbs monotherapy (n = 850 patients), and two studies for cetuximab weekly or biweekly regimen (n = 321 patients). RAS WT was the main genotype of the patients included in the study, while BRAF or PIK3CA WT was less common. Data of the WT gene were obtained from four RCTs and the subgroup analysis of 14 RCTs study, while BRAF or PIK3CA WT was less common. Data of the WT gene were obtained from four RCTs and the subgroup analysis of 14 RCTs.

Qualität der Studien:

- Fourteen studies described the process of generating random sequences, while the remaining four only mentioned randomization. Seven studies described the methods of allocation concealment. 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 except for one study with funders involved in the study design.

Studienergebnisse:

- Adding anti-EGFR MoAbs to oxaliplatin-based chemotherapy
 - Seven RCTs involving 2307 participants with RAS WT mCRC reported the PFS data. There was significant heterogeneity among included studies ($I^2 = 56\%$, $P = 0.03$). Meta-analysis with random-effects model revealed that adding anti-EGFR MoAbs to oxaliplatin-based chemotherapy significantly prolonged PFS (HR = 0.80, 95% CI: 0.67 to 0.94, $P = 0.008$).
 - Nine RCTs involving 5772 participants with RAS WT mCRC reported the OS data. The random-effects model was applied because of significant heterogeneity among studies ($I^2 = 43\%$, $P = 0.08$). Pooled analysis revealed that adding anti-EGFR MoAbs to oxaliplatin-based chemotherapy did not prolong OS.
 - Six RCTs involving 1651 participants with RAS WT mCRC reported the ORR data. The random-effects model meta-analysis revealed that adding anti-EGFR MoAbs to oxaliplatin-based chemotherapy significantly increased ORR in WT mCRC participants (OR = 2.09, 95% CI: 1.33 to 3.29, $P = .001$), with significant heterogeneity ($I^2 = 73\%$, $P = .002$).
 - Sensitivity analysis were performed based on adding anti-EGFR MoAbs to oxaliplatin-based chemotherapy as first-line treatment. Whereas, the benefit revealed only in PFS (HR = 0.82, 95% CI: 0.69 to 0.98, $P = .03$), but not in OS, and the heterogeneity among studies had not eliminated (PFS $P = .02$, $I^2 = 64\%$). 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 antiEGFR 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 $P = .28$, $I^2 = 23\%$; OS $P = .64$, $I^2 = 0\%$, respectively).
- Adding anti-EGFR MoAbs to irinotecan-based chemotherapy
 - The PFS, OS, and ORR of patients with RAS WT status were available from three studies (1723 participants), four studies (1818 participants), and three studies (1709 participants), respectively. There was no significant heterogeneity for PFS ($I^2 = 0\%$, $P = .52$), OS ($I^2 = 25\%$, $P = .26$), while significant heterogeneity for ORR ($I^2 = 84\%$, $P = .002$) among studies.

- Compared with irinotecan-based regimens alone, adding anti-EGFR MoAbs to irinotecan-based regimens significantly reduced the risk of disease progression (HR = 0.77, 95% CI: 0.69 to 0.86, P < .00001) and death (HR = 0.89, 95% CI: 0.80 to 0.98, P = .02) (Figure 5B), while significantly increased the rate of overall response (OR= 3.39, 95% CI: 1.86 to 6.21, P < .0001).
- Anti-EGFR MoAbs monotherapy
 - Three studies (835 participants) compared anti-EGFR MoAbs monotherapy with BSC in patients with RAS WT mCRC and there was no significant heterogeneity (PFS: I² = 0%, P = .42; ORR: I² = 0%, P = .87).
 - The pooled results suggested that PFS and ORR were significantly improved with anti-EGFR MoAbs monotherapy (HR = 0.46, 95% CI: 0.40 to 0.54, P < .00001; ORR = 27.79, 95% CI: 10.00 to 77.25, P < .00001, respectively). Study by Amado et al²⁴ used a crossover design and patients with BSC received panitumumab treatment after disease progression.
 - Sensitivity analysis after excluding this study showed that there were significant OS benefit with anti-EGFR MoAbs monotherapy (HR= 0.65, 95% CI: 0.54 to 0.78, P < .00001).
- Cetuximab weekly plus FOLFOX4 versus cetuximab every second week plus FOLFOX4
 - Two trials (321 participants): We could not pool the results as study by Wasan et al did not provide aggregated data HR. Brodowicz et al demonstrated that there was no statistically significant differences in PFS and OS and Wasan et al showed similar results. ORR data were available from these two trials and the pooled result revealed that there were no statistically significant differences in ORR between the two regimens.
- Adverse events

TABLE 2 Meta-analysis results of grade ≥3 adverse events

Adverse events	No. of trials	No. of participants	Statistical method	Events, OR (95% CI)	P Value
A. Oxaliplatin-based chemotherapy					
(Acneiform or acne-like) Rash	5	4716	M-H, Fixed, 95% CI	86.66 (43.95, 170.87)	<.00001
Skin toxicity	3	1221	M-H, Fixed, 95% CI	36.51 (17.61, 75.67)	<.00001
Nail toxicity	4	4793	M-H, Fixed, 95% CI	18.22 (7.08, 46.93)	<.00001
Diarrhea	7	5518	M-H, Fixed, 95% CI	1.86 (1.58, 2.20)	<.00001
Nausea	4	4279	M-H, Fixed, 95% CI	1.07 (0.78, 1.47)	.91
Vomiting	3	4144	M-H, Random, 95% CI	1.65 (0.85, 3.18)	.14
Hypomagnesemia	4	3596	M-H, Fixed, 95% CI	11.80 (5.28, 26.37)	<.00001
Peripheral neuropathy	5	3300	M-H, Fixed, 95% CI	0.84 (0.69, 1.01)	.07
Stomatitis or mucositis	5	4716	M-H, Fixed, 95% CI	4.54 (3.14, 6.55)	<.00001
B. Irinotecan-based chemotherapy					
(Acneiform or acne-like) Rash	1	667	M-H, Fixed, 95% CI	69.01 (4.20, 1135.24)	.003
Skin toxicity	3	1683	M-H, Fixed, 95% CI	39.84 (19.56, 81.12)	<.00001
Nail toxicity	3	1683	M-H, Fixed, 95% CI	37.38 (9.44, 147.98)	<.00001
Neutropenia	3	1683	M-H, Random, 95% CI	1.29 (0.78, 2.13)	.32
Diarrhea	3	1683	M-H, Fixed, 95% CI	1.77 (1.35, 2.32)	<.0001
C. Cet q1w + FOLFOX4 versus Cet q2w + FOLFOX4					
(Acneiform or acne-like) Rash	2	321	M-H, Fixed, 95% CI	0.73 (0.45, 1.118)	.20
Neutropenia	2	321	M-H, Fixed, 95% CI	0.99 (0.62, 1.58)	.97
Diarrhea	2	321	M-H, Fixed, 95% CI	1.23 (0.67, 2.28)	.50
Peripheral neuropathy	2	321	M-H, Fixed, 95% CI	0.81 (0.29, 2.29)	.69

FOLFOX4, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; OR, odds risk; CI, confidence interval.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, anti-EGFR MoAbs as a monotherapy or in combination with irinotecan-based chemotherapy has better response and survival outcome in the treatment of patients with RAS WT mCRC; however, there is no clear benefit in oxaliplatin-based chemotherapy, except for the combination of anti-EGFR MoAbs with FOLFOX as first-line treatment. Anti-EGFR MoAbs have a significantly higher risk of AEs in all 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.

Wisselink DD et al., 2019 [34].

Systematic review of published literature on oxaliplatin and mitomycin C as chemotherapeutic agents for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer.

Fragestellung

to evaluate published literature on CRS/HIPEC for PMCRC with either MMC- or OX-based regimens, regarding patient selection, use of perioperative systemic therapy, procedural characteristics, morbidity, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

Methodik

Population:

- patients with PMCRC

Intervention/Komparator:

- CRS/HIPEC for PMCRC with either MMC- or OX-based regimens

Endpunkte:

- Main outcome measures of this study were severe postoperative complication rate, DFS and OS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Cochrane Library databases. Latest search was performed on March 2nd 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist. A study was considered to be of high quality if a minimum of six out of the 11 questions that make up this checklist were answered with 'yes'.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 46 studies qualified for data-extraction

- Six out of 46 studies were prospective cohort studies and the remaining 40 studies had a retrospective design. Of all studies included, six were comparative cohort studies on MMC versus OX, 28 were cohort studies on MMC and 12 on OX. Common exclusion criteria were 'distant metastases' or 'extra-abdominal metastases', 'incomplete cytoreduction', 'poor performance status' and 'unresectable disease'.
- A total of 3516 patients were included in the final analysis, of whom 2768 patients received MMC and 748 received OX. Median follow-up ranged from 10 months to 63 months. Median follow-up could not be extracted for 25 studies, due to median follow-up times concerning multiple different subgroups.

Qualität der Studien:

- Assessment of methodological quality showed 41 studies to be of high quality. Of the five studies deemed to be of lower quality, one was a comparative study, three reported on MMC only and one on OX only. This leads to five/six comparative studies being considered to be of high quality and 25/28 studies on MMC and 11/12 of the studies on OX being of high quality.

Studienergebnisse:

- Severe postoperative complication rate: In the meta-analysis on severe postoperative complication rate 17 articles on MMC and 10 articles on OX were included. A proportion of 21% in the cohort receiving MMC developed severe postoperative complications, versus a proportion of 30% in the cohort treated with OX. Significant heterogeneity was observed in both groups. Comparability of the MMC and OX studies was assessed for three of four predefined criteria.
 - Synchronous / metachronous PMCRC: Nine out of the 17 MMC articles and five out of the 10 OX articles reported this characteristic. Of the five articles in which OX was used, one study did not differentiate between the included subgroups. The MMC cohort seems to have a higher percentage of synchronous PM when compared to the OX cohort, with a pooled percentage of 56% versus 45%, respectively.
 - Extent of peritoneal metastases: Thirteen of the 17 articles on MMC and eight of the 10 articles on OX reported data on this clinico-histopathological characteristic. As the extent of PM was noted in a variety of ways between the studies, exact percentages of a PCI-score below or above a certain cut-off value could not be calculated. For this reason, comparison was performed through observation and discussion between two reviewers. The MMC and OX cohorts appeared to be comparable in terms of extensiveness of PM, with the median PCI ranging from 8 to 12 and 7.58 to 12, respectively.
 - Optimal cytoreduction: Sixteen out of the 17 MMC studies and nine out of the 10 OX studies reported data on the completeness of cytoreduction. However, one study could not be used for comparison, as no distinction was made between the CC-scores of zero, one and two. Hence, ultimately 15 articles on MMC versus nine articles on OX were included in this comparison. Optimal cytoreduction appears to have been reached in a higher percentage of the OX group compared to the MMC group, with pooled percentages of 99% and 88%, respectively. Despite the fact that the MMC cohort seemed to be at a slight disadvantage when compared to the OX cohort, it was decided that formal statistical comparison was justified. Comparing the 30% severe complication risk after OX with the corresponding 21% after MMC resulted in a p-value of 0.046. This suggests an overall

higher risk of developing severe postoperative complications when treated with OX compared to MMC.

- OS: Pooled proportions and heterogeneity of the outcomes were calculated for the one-, three-, and five-year OS for both the MMC and OX studies. One-year OS proportions were 73% (11 studies) and 92% (4 studies) for MMC and OX, respectively. Two-year OS proportions were 38% for MMC (13 studies) and 54% for OX (3 studies). Proportions for the five-year OS were 25% for MMC (9 studies) and 47% for OX (5 studies) (Figs. 6 and 7). Heterogeneity in OS outcomes was high (> 50%) in all plots concerning MMC and low (< 50%) for those of OX. Comparability between the MMC and OX studies that reported on 5-year OS was assessed for the predefined criteria.
 - Synchronous / metachronous PMCRC Data on the ratio of synchronous to metachronous PMCRC could be extracted from only four out of nine articles on MMC which were included for meta-analysis. Out of the five articles on OX, only two reported on this characteristic. This concerned the entire cohort instead of our specific subgroup of colorectal patients in one of these two. The percentage of synchronous PM calculated from these articles amounted to 50% in the MMC studies versus 14% in the OX studies. Based on these numbers, the MMC studies seem to be at a great disadvantage.
 - Extent of peritoneal metastases: Five out of the total of nine articles on MMC and five out of the total of 10 articles on OX reported data on this clinico-histopathological characteristic. Data extracted from two of the articles on MMC and from one on OX, referred to the entire study population consisting of multiple subgroups. Another article on MMC only reported on an incomplete amount of patients. The MMC and OX cohorts appeared to be comparable in terms of extensiveness of PM after comparison performed through observation and discussion between two reviewers. The reported median PCI scores ranged from 9.4 to 12 and 9.6 to 12, respectively.
 - Optimal cytoreduction: All nine articles on MMC reported on the completeness of cytoreduction. One of these articles did not differentiate between any scores higher than zero and could therefore not be used for this particular comparison. Data from three of the remaining eight articles concerned the total study population rather than the specific subgroup we aimed to compare. Likewise, all five articles on OX reported this characteristic. One study did not report data for our specific subgroup of colorectal patients separately. Pooled proportions of optimal cytoreduction were 84% of patients in the MMC studies versus 98% of patients in the OX studies. Hence, the MMC cohort appears to be at a slight disadvantage. Overall, the MMC cohort appeared to be at a disadvantage compared to the OX cohort when looking at the comparisons of prognostic factors above. For this reason, it was concluded that MMC and OX studies were not comparable regarding the endpoint OS, and no statistical comparison was performed.
- DFS: Pooled proportions and heterogeneity of the outcomes within a cohort were calculated for the one-, three- and five-year DFS. One-year DFS proportions were 46% (3 studies) and 76% (2 studies) for MMC and OX, respectively. For the three-year DFS, these numbers were 28% (2 studies) and 34% (2 studies). Proportions for the five-year DFS were 21% for the MMC cohort (3 studies) and 22% for the OX cohort (3 studies). Heterogeneity was high for the one-year outcomes in both cohorts, but low for the three- and five-year intervals. The studies included in the meta-analysis of five-year DFS rates were assessed for comparability.
 - Synchronous / metachronous: PMCRC None of the three MMC articles that were included in meta-analysis for DFS rates reported on this characteristic. This information could be

extracted from two out of three articles on OX. However, since no data was available for the MMC cohort, a comparison could not be made.

- Extent of peritoneal metastases: Data on the extent of PM was extracted from two out of the three articles included for analysis for MMC and from all three included for analysis for OX. Comparison was again performed by educated observation and discussion between two reviewers. Ultimately, the MMC and OX cohorts were deemed comparable in terms of extensiveness of PM median PCI ranging from 9.4 to 12 and 9.6 to 12, respectively.
- Optimal cytoreduction: Three articles for both chemotherapeutical agents reported on the completeness of cytoreduction. For two of the articles on MMC, this data concerned the entire cohort. This was the case for one of the articles on OX. One article did not differentiate between any cytoreduction scores from one onwards and was left out of the comparison. Optimal cytoreduction was reached in 94% and 97% for the MMC and OX studies, respectively. Overall, MMC and OX studies were deemed comparable in terms of the ratio of synchronous to metachronous presentation, extent of PMCRC, and optimal cytoreduction. However, the MMC cohort appeared to be at a considerable disadvantage where the administration of neo-adjuvant therapy is concerned. For this reason, no formal statistical comparison was performed between the pooled proportions of the MMC and OX studies.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this systematic review showed a higher proportion of severe complications following OX based CRS/HIPEC. No meaningful comparison, however, could be made regarding DFS and OS, especially because induction systemic therapy was mostly given in OX studies, while studies on MMC mainly included patients who underwent upfront CRS/HIPEC. In Prodigy 7, 30 min OX based HIPEC did not improve survival in comparison with CRS alone in patients after months of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy. In our view this regimen should be discouraged in the latter patient category. For upfront CRS/ HIPEC, the data are insufficient to abandon OX based HIPEC, but caution is warranted because of a potentially higher complication rate.

Ruan WC et al., 2018 [28].

Efficacy and Toxicity of Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Fragestellung

We aimed to evaluate the efficacy and toxicity of bevacizumab plus chemotherapy compared with bevacizumab-naive based chemotherapy as second-line treatment in people with metastatic CRC

Methodik

Population:

- Second-line systemic therapy in people harboring treatment-refractory mCRC that progressed

Intervention:

- bevacizumab plus chemotherapy

Komparator:

- bevacizumab-naive based chemotherapy

Endpunkte:

- efficacy and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche in PubMed, Embase und Cochrane Datenbank bis März 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB Cochrane

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1. The primary characteristics of the eligible studies.

Author (year)	Country	Number of Patients (E/C)	Median Age, Year (E/C)	Regimen (E/C)
Giantonio (2007)	Multi-country	286/291	62.0 (21-85)/60.8 (25-84)	Bevacizumab + FOLFOX vs FOL- FOX
Hecht (2011)	America	91/91	60 (25-80)/60 (27-84)	Bevacizumab+ FOLFIRI vs Panitumumab + FOLFIRI
Bennouna (2013)	Multi-country	409/411	63 (27-84)/63 (21-84)	Bevacizumab + che- motherapy vs che- motherapy
Cao (2015)	China	65/77	62(30-79)/61 (24-81)	Bevacizumab + FOLFIRI vs FOLFIRI
Masi (2015)	Italian	92/92	62 (38-75)/66.5 (38-75)	Bevacizumab + che- motherapy vs che- motherapy

Qualität der Studien:

- k.A.

Studienergebnisse:

- **Gesamtüberleben**

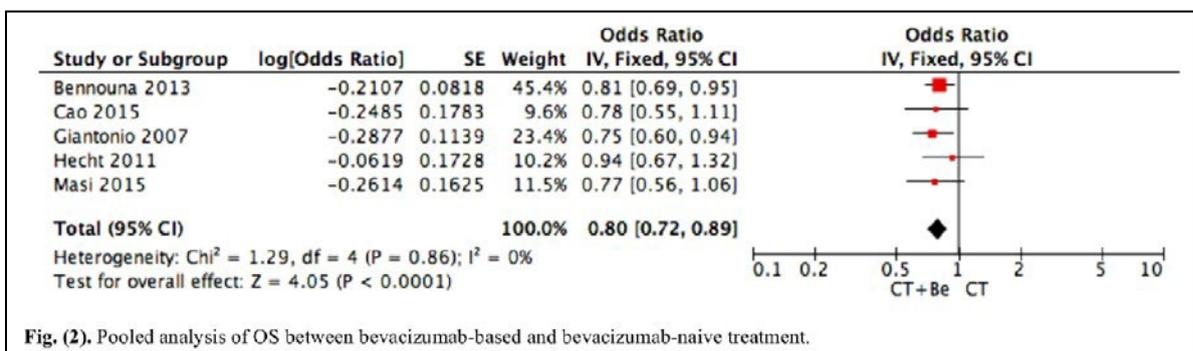


Fig. (2). Pooled analysis of OS between bevacizumab-based and bevacizumab-naive treatment.

- PFS und ORR

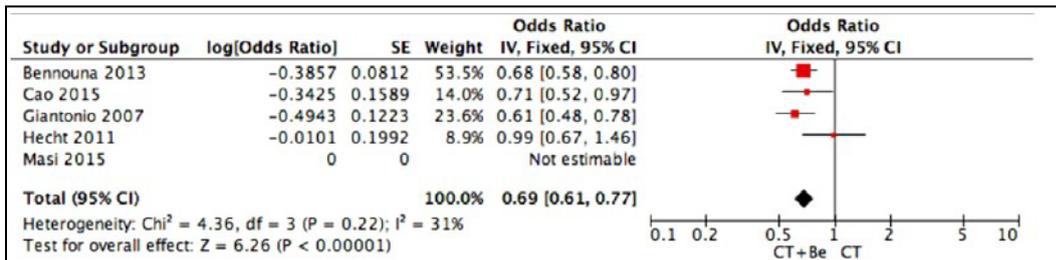


Fig. (3). Pooled analysis of PFS between bevacizumab-based and bevacizumab-naive treatment.

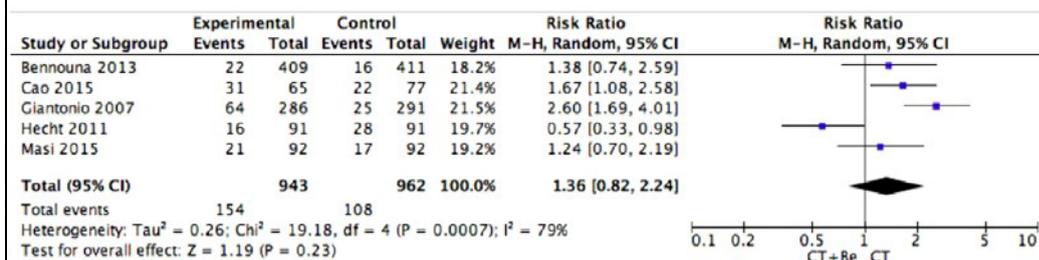


Fig. (4). Pooled analysis of ORR between bevacizumab-based and bevacizumab-naive treatment.

- SAE

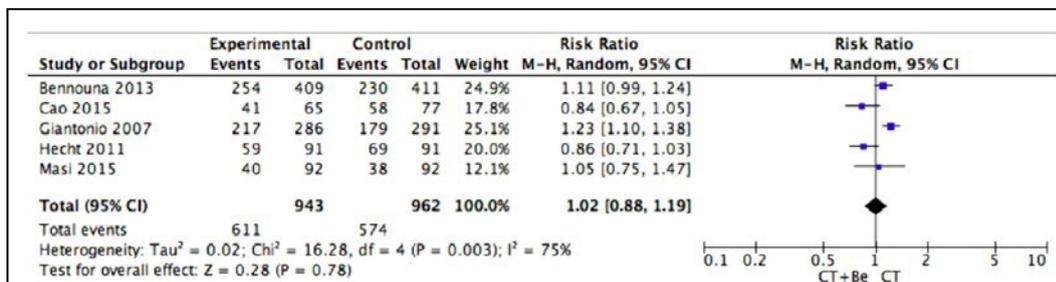


Fig. (5). Pooled analysis of SAE between bevacizumab-based and bevacizumab-naive treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Result: Five trials were eligible in the meta-analysis. Patients who received the combined bevacizumab and chemotherapy treatment in MCRC as second-line therapy showed a longer overall survival (OS) ($\text{OR}=0.80, 95\% \text{CI}=0.72-0.89$, $P<0.0001$) and progression-free survival (PFS) ($\text{OR}=0.69, 95\% \text{CI}=0.61-0.77$, $P<0.00001$). In addition, there was no significant difference in objective response rate (ORR) ($\text{RR}=1.36, 95\% \text{CI}=0.82-2.24$, $P=0.23$) or severe adverse event (SAE) ($\text{RR}=1.02, 95\% \text{CI}=0.88-1.19$, $P=0.78$) between bevacizumab-based chemotherapy and bevacizumab-naive based chemotherapy.

Conclusion: Our results suggest that the addition of bevacizumab to the chemotherapy therapy could be an efficient and safe treatment option for patients with metastatic colorectal cancer as second-line therapy and without increasing the risk of an adverse event.

Kommentare zum Review

- Qualitätsbewertung der Studien war geplant, wurde jedoch nicht durchgeführt.
- Fokus auf 2. Therapielinie

Xue WS et al., 2018 [37].

A meta-analysis of safety and efficacy of regorafenib for refractory metastatic colorectal Cancer

Fragestellung

In order to make a more rational choice of treatment for treatment-refractory mCRC patients, we performed the current meta-analysis to pool controlled trials with regorafenib and analyze both the efficacy and toxicity of regorafenib.

Methodik

Population:

- patients harboring treatment-refractory mCRC

Intervention:

- regorafenib

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- (PFS and OS) and toxicity (incidence of severe adverse effects), and ORs

Recherche/Suchzeitraum:

- updated to November 2017 (PubMed, Embase, and the Cochrane library)

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias items (ROBI) recommended by The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1						
the primary characteristics of the eligible studies in more detail.						
Author	Year	Trail	Study design	Regorafenib	The control	The control arm
Jin Li	2015	CONCUR	RCT	136	68	Placebo
Axel Grothey	2012	CORRECT	RCT	505	255	Placebo
Takayuki Yoshino	2015	CORRECT (1)	RCT	67	33	Placebo
	2015	CORRECT (2)	RCT	438	222	Placebo
Moriwaki T	2017	REGOTAS	PSM	174	174	Trifluridine/tipiracil

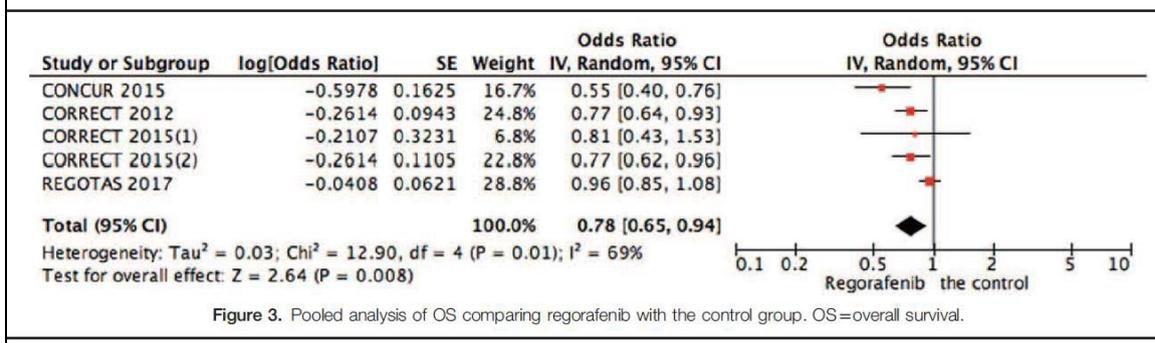
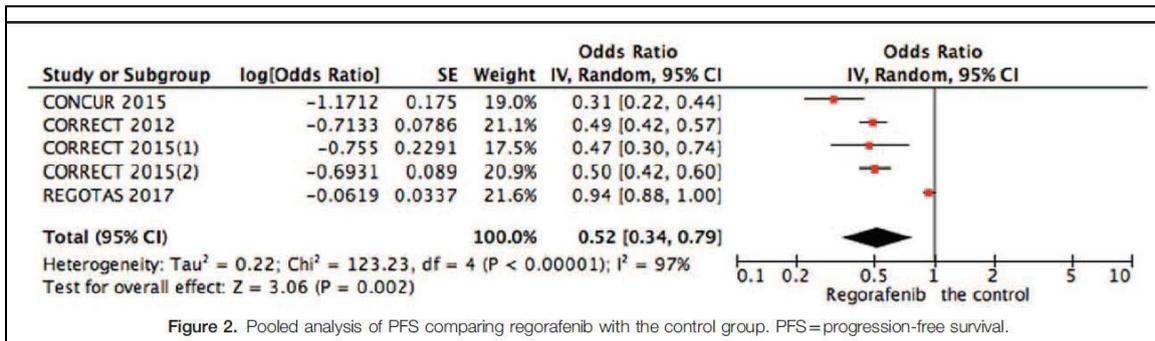
CORRECT (1): in Japanese subpopulations.
CORRECT (2): in non-Japanese subpopulations.

Qualität der Studien:

- All the mentioned studies were based on moderate-to-high quality evidence.

Studienergebnisse:

• PFS/ OS



[15] Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:619–29.

[16] Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* 2015;33:740–50.

[17] Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): a Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist* 2017;23:7–15.

• AE

- Pooled analysis of AEs comparing regorafenib with the control group.
- The most common toxicities occurred significantly more frequently in the regorafenib group than in the placebo group (OR=3.73,95%CI=1.68–8.28, P=.001)
- The most common treatment-emergent AEs were diarrhea (OR=7.12,95%CI=2.99–16.99, P<.00001), fatigue (OR=1.96,95%CI=1.27–3.04, P=.003), hand-foot skin reaction (OR=38.60,95%CI=12.23–121.80, P<.00001), thrombocytopenia (OR=5.72,95%CI=1.74–18.75, P=.004) and hypertension (OR=7.34, 95%CI=3.28–16.41, P<.00001).

• SAE

- The pooled data showed that the SAEs were more commonly reported in the regorafenib group. The AEs had no statistical significance only in anorexia with exclusion of the regorafenib group (OR=1.17; 95% CI, 0.63–2.19; P=.62)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the current evidence indicated that regorafenib conferred a survival benefit mCRC patients not responding to standard treatments. The AEs associated with regorafenib treatment frequently occurred. Considering the safety profile of regorafenib, further studies and clinical trials to investigate the dosing of regorafenib and alternative approaches are needed to explore molecular biomarkers for therapy selection.

Jiang W et al., 2018 [18].

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

Intervention/ Komperator:

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

Endpunkte:

- ORR, PFS und OS

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 (nur 2 Studien relevant, da Second-Line)

16. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type *KRAS* metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(2):72–80.

17. Shitara K, Yonesaka K, Denda T, et al. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type *KRAS* colorectal cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci*. 2016;107(12):1843–1850.

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the 5 included studies comparing chemotherapy combined with VEGF inhibitor versus EGFR inhibitors

Study	Phase	Treatment line	Year of study	Treatment regimen	Response assessment	Quality scores	References
CALGB/SVOG 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-oxalplatin; Pan, panitumumab.

Qualität der Studien:

2 relevanten Studien (jeweils Quality Score von 3)

Studienergebnisse:

Es werden nur die Subgruppenergebnisse für die 2 relevanten Studien (Second-line Therapie) berichtet:

- Für OS und PFS zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede
 - OS (HR: 1.10; 95% CI: 0.84, 1.43; $p=0.49$)
 - PFS (HR: 1.08; 95% CI: 0.82, 1.41; $p=0.66$)
- Keine Analysen zu ORR

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis suggests the superiority of anti-EGFR therapy compared with anti-VEGF therapy 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

- nur 2 Studien relevant – Fokus 2. Therapielinie
- Qualität der Studien moderat

Chen D et al., 2018 [7].

Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

In this review, we will focus on angiogenesis blockade in the second-line treatment of mCRC, and summarize the data that can help in making clinical decisions

Methodik

Population:

- patients with mCRC

Intervention:

- TAS-102 alone

Komparator:

Chemotherapy or placebo alone

Endpunkte:

- OS, progressionfree survival (PFS), disease control rate (DCR) and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis März 2018 (PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane, as well as clinicaltrial.gov)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

N=3 RCTs (n=1318 Patienten)

Charakteristika der Population:

Trials	Arms	Study phase	Primary end point	Patients enrolled	ECOG PS	Sample size	Average age (years)	Histology	KRAS mutational status		Time since diagnosis of first metastasis (months)	
									Wild type	Mutant	<18	≥18
Japan 2012; Yoshino et al ¹¹	TAS-102	II	OS	Refractory or intolerant to standard chemotherapies ^a	0–2	112	63	Adenocarcinoma	54	45	NR	NR
	Placebo								24	26	NR	NR
RECOURSE; Mayer et al ¹²	TAS-102	III	OS	Refractory or intolerant to standard chemotherapies ^a	0–1	534	63	Adenocarcinoma	262	272	111	423
	Placebo								131	135	55	211
TERRA; Xu et al ¹³	TAS-102	III	OS	Refractory or intolerant to standard chemotherapies ^a	0–1	271	58	Adenocarcinoma	172	99	134	137
	Placebo								85	50	52	83

Notes: ^aPatients have received chemotherapy with each of the following agents: fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan. The blue shading highlights that the primary endpoint is critical to assessing the accuracy of RCTs results, and that the meta-analysis also considers the consistency of the primary endpoint for pooled outcomes.
Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NR, not reported; OS, overall survival; RCT, randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

- risk of bias was low

Studienergebnisse:

- Gesamtüberleben
 - the pooled HR showed that TAS-102 decreased the risk of death by 30% compared with placebo (HR 0.70, 95% CI 0.62–0.79, I²=24%).
 - subgroup analyses were performed: TAS-102 had statistically significant OS benefits in patients with both KRAS mutation (HR 0.76, 95% CI 0.63–0.92, I²=44%) and wild-type KRAS (HR 0.66, 95% CI 0.55–0.79, I²=2%). TAS-102 prolonged OS in patients whether with one or two metastatic sites (HR 0.75, 95% CI 0.62–0.90, I²=20%) or more than three metastatic sites (HR 0.67, 95% CI 0.55–0.83, I²=0%). Patients with >18 months since diagnosis of the first metastasis had OS improvement (HR 0.65, 95% CI 0.55–0.77, I²=0%), but the benefit was not observed in patients with <18 months since diagnosis of the first metastasis (HR 0.85, 95% CI 0.66–1.11, I²=0%).

- PFS
 - PFS was significantly improved in patients who were treated with TAS-102 (HR 0.46, 95% CI 0.40–0.52, I²=0%).
 - No subgroup analysis
- DCR
 - Based on the published DCR in three trials, the pooled odds ratio of DCR was 4.15 (95% CI 3.18–5.43, I²=0%). This result indicated the superiority of TAS-102 in improving DCR compared with placebo.
- Adverse Events
 - Consistent with previous reports, the application of TAS-102 would strikingly induce adverse events, including neutropenia (RR 116.51, 95% CI 23.51–577.33, I²=0%), leucopenia (RR 67.70, 95% CI 13.63–336.29, I²=0%), anemia (RR 4.28, 95% CI 2.70–6.79, I²=3%) and diarrhea (RR 5.10, 95% CI 1.40–18.61, I²=3%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

TAS-102 plays a significant role in improving OS and PFS with a favorable safety profile in mCRC patients who are refractory or intolerant to standard treatment including fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, anti-VEGF and anti-EGFR. According to subgroup analysis results, these effects are not related to KRAS gene status and the number of metastatic sites. However, patients who have been >18 months since the diagnosis of first metastases seem to have survival benefits, which requires further researches to explore. In a word, TAS-102 is a viable option in salvage therapy.

Kommentare zum Review

- ausschließlich Placebo-Vergleichende Primärstudien

Abrahao ABK et al., 2018 [1].

A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis.

Siehe auch: Røed Skårderud M et al., 2018 [27].

Fragestellung

We have performed a systematic review and network-meta-analysis designed to assess the efficacy and safety of Regorafenib vs. TAS-102

Methodik

Population:

- Patienten mit mCRC

Intervention/ Komparator:

- Regorafenib, TA-102, Placebo

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, disease control, toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis November 2015 (Pubmed, Ovid, Medline)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=3 RCTs

Charakteristika der Population:

- Alle Patienten hatten refraktären mCRC, nach Behandlung mit
- Three randomized controlled trials fulfilled eligibility criteria (regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer [CORRECT]: an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer [CONCUR]: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, and randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer [RECOURSE] trials) involving 1764 patients (regorafenib, 641; TAS-102, 534; placebo, 589).

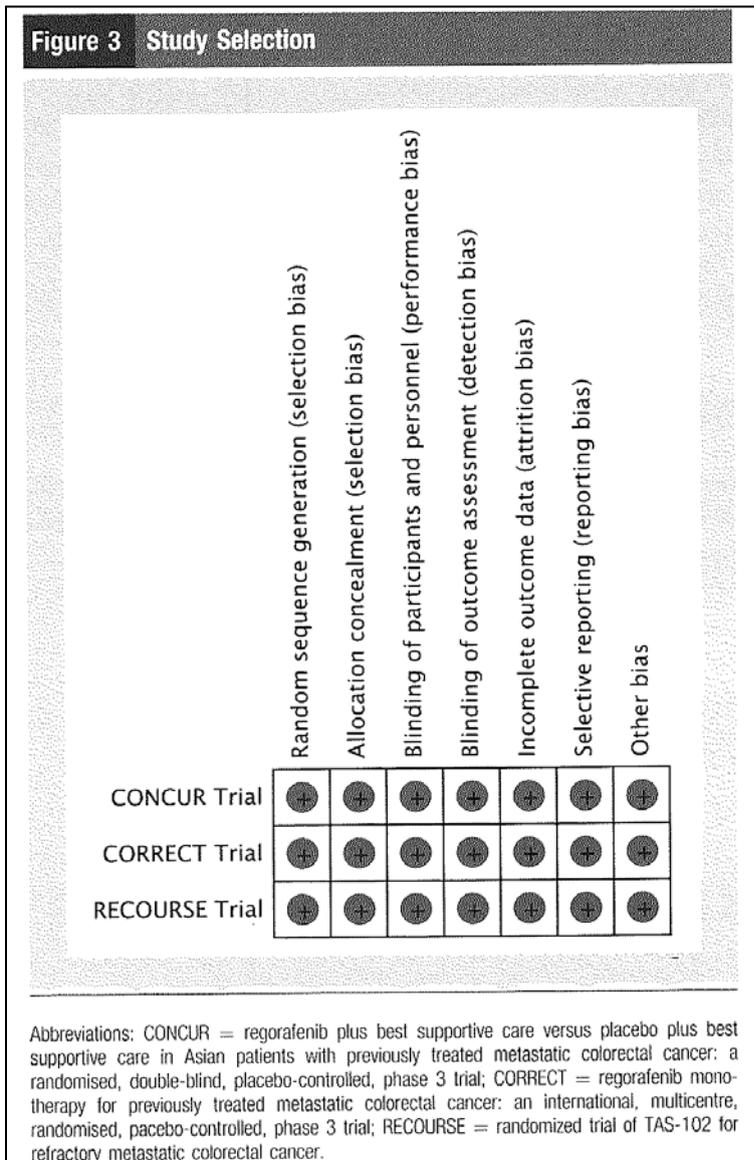
Table 1 Characteristics of Identified Randomized, Controlled Trials				
Trial	Primary Outcome	Type of Trial	Treatment	Randomized Patients
CORRECT	Overall survival	Superiority	Regorafenib ^a	505
			Placebo	255
CONCUR	Overall survival	Superiority	Regorafenib ^a	136
			Placebo	68
RECOURSE	Overall survival	Superiority	TAS-102 ^b	534
			Placebo	266

Abbreviations: CONCUR = regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial; CORRECT = regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer: an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; RECOURSE = randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.

^aRegorafenib 160 mg daily on days 1 to 21 of each 28-day cycle.

^bTAS-102 35 mg/m² twice daily administered in 28-day cycles, each comprising 5 days of treatment followed by a 2-day rest period each week for 2 weeks, and then a 14-day rest period.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Gesamtüberleben – direct comparison	PFS-direct comparison
For OS in the direct meta-analysis, regorafenib showed benefit when compared with placebo (HR, 0.67; 95% CI, 0.48-0.93). A similar magnitude of benefit was observed with TAS-102 when compared with placebo (HR, 0.69; 95% CI, 0.57-0.83)	In an analysis of PFS in the direct pairwise meta-analysis, regorafenib demonstrated superiority when compared with placebo (HR, 0.40; 95% CI, 0.26-0.63) as well as TAS-102 compared with placebo (HR, 0.47; 95% CI, 0.39-0.56) (Figure 5).

- In the indirect comparison, no statistically significant differences were observed between regorafenib and TAS-102 in overall survival (hazard ratio, 0.96; 95% confidence interval [CI], 0.57-1.66; P = .91) or progression-free survival (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.40-1.81; P = .67).
- However, regorafenib has statistically more all grade any toxicity (risk difference, 0.31; 95% CI, 0.25-0.38; P = .001) compared with TAS-102. Subgroup analysis of adverse events showed a different toxicity profile between both drugs

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this indirect comparison, regorafenib and TAS-102 appeared to have similar efficacy. However, regorafenib was associated with more toxicity compared with TAS-102.

Clinical Practice Points

- Regorafenib and TAS-102 are superior to placebo in refractory mCRC.
- Regorafenib and TAS-102 demonstrated similar efficacy with comparable OS, PFS, objective response rate, and disease control rate.
- Regorafenib and TAS-102 have different toxicity profiles. Regorafenib showed significantly higher all-grade toxicities and grade 3 to 5 toxicities mainly owing to nonhematologic toxicities.
- The differences in the toxicity profile between the 2 drugs, in addition to patient comorbidities and history of toxicity with prior treatments, may guide clinical decision-making.

Kommentare zum Review

A moderate to high heterogeneity was present in the meta-analysis. While the patient group in the CONCUR trial was all Asian, the CORRECT trial presented patients originating from several continents. Secondly, all patients in the CORRECT trial had received prior VEGF therapy, compared to the CONCUR trial in which 41% and 38% of the patients in the regorafenib and placebo group, respectively, had never received any targeted biological treatment.

In terms of mutation status, there was a higher proportion of patients having a KRAS-mutation in the CORRECT trial, but the amount of patients with unknown mutation status was rather high in the CONCUR trial (29%), and complicates the attempt on a comparison.

Xiong XY et al., 2017 [36].

The role of angiogenesis inhibitors re-challenge in colorectal cancer previously treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

we assess the effect on OS and PFS of angiogenesis inhibitors (AIs) rechallenge in advanced CRC patients, who had previously been given bevacizumab-containing regimens.

Methodik

Population:

- Patients were pathologically confirmed of colorectal cancer

Intervention/ Komparator:

- therapies with or without AIs (bevacizumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib, vandetanib, pazopanib, axitinib, regorafenib, apatinib, cediranib, ramucirumab, nintedanib, thalidomide, lenalidomide)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Oktober 2016 (PubMed, Embase and the Cochrane Library)

Qualitätsbewertung der Studien:

- 5-item Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=6 (n=2.686 Patienten)

Charakteristika der Population:

Table I. Baseline characteristic of the six trials included for analysis.

Authors	Total patients	No. of patients who received Als already	Treatment arms	Primary endpoint	Median follow-up	Jadad score
Van cutsem et al/2012	1226	373	Aflibercept + FOLFIRI Placebo + FOLFIRI	OS	22.28	5
Bennouna et al/2013	820	820	Bevacizumab +chemotherapy chemotherapy	OS	9.6	3
Grothey et al/2013	760	760	Regorafenib placebo	OS	NR	5
Siu et al/2013	750	152	Brivanib + cetuximab Placebo + cetuximab	OS	18.7	5
Li et al/2015	204	45	Regorafenib Placebo	OS	7.4	5
Taberero et al/2015	1072	1072	Ramucirumab + FOLFIRI Placebo + FOLFIRI	OS	21.7	5

Qualität der Studien:

- The quality of each included study was roughly assessed according to Jadad scale, and five trials had Jadad score of 5, and one trial had Jadad scores of 3

Studienergebnisse:

- Gesamtüberleben
 - Six trials reported OS data of Als re-challenge in CRC patients
 - Als re-challenge significantly improved OS in comparison with non-Als containing therapies (HR 0.82, 95% CI: 0.76-0.89, $p < 0.001$, Figure 2) using a fixed-effects model ($I^2 = 0\%$, $p = 0.96$).
- PFS
 - Six trials reported PFS data
 - Als re-challenge also significantly improved PFS giving HR 0.63 (95% CI: 0.52-0.76, $p < 0.001$, Figure 3), compared with non-Als containing regimens. There was significant heterogeneity between trials ($I^2 = 79.6\%$, $p < 0.001$), and the pooled HR for PFS was performed by using a random-effects model.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results indicate that Als re-challenge offers an improved PFS and OS in metastatic CRC patients when compared to non-Als containing regimens. Thus, Als could be recommended for metastatic CRC patients who previously treated with bevacizumab.

Van Helden EJ et al., 2017 [32].

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

Endpunkte:

- OS, PFS, and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

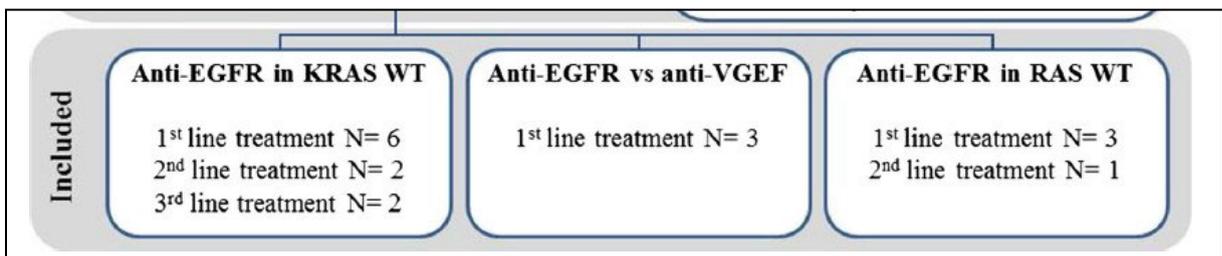
- Februar 2016 (PubMed, Embase, and Wiley/Cochrane Library)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:



Charakteristika der Population:

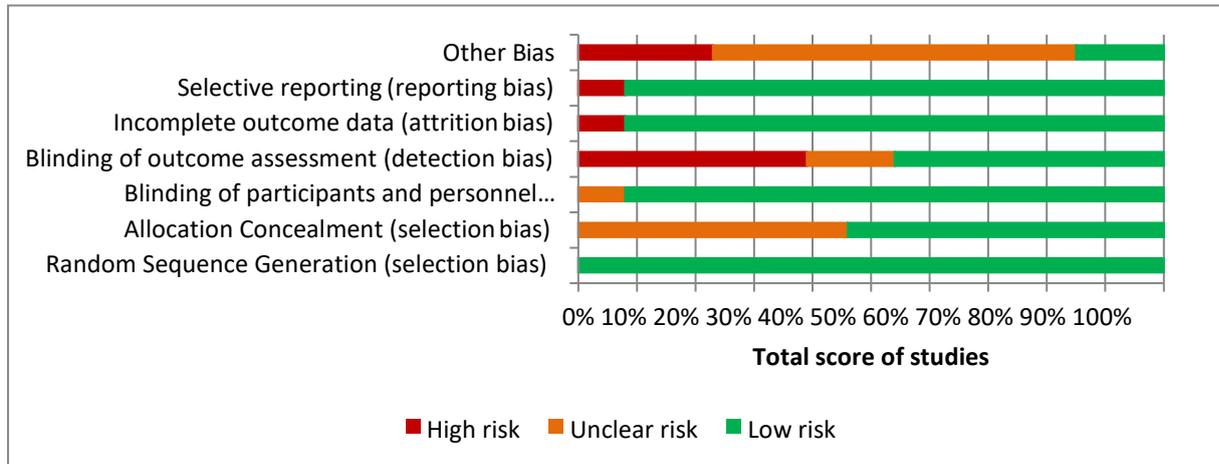
C. The addition of an anti-EGFR mAb to the second-line treatment of mCRC						
20,050,181 (Peeters)	Pani + FOLFIRI (303)	FOLFIRI (294)	36 versus 10 (5.5, 3.3–8.9, <0.001)	6.7 versus 4.9 (0.82, 0.7–1.0, 0.02)	14.5 versus 12.5 (0.92, 0.8–1.1, 0.37)	
PICCOLO (Seymour)						
	Pani + irinotecan (230)	Irinotecan (230)	34 versus 12 (4.1, 2.5–6.8, <0.001)	5.5 versus 4.7 (0.78, 0.6–1.0, 0.02)	10.4 versus 10.9 (1.01, 0.83–1.23, 0.91)	
D. The addition of an anti-EGFR mAb to the third-line treatment of mCRC						
20,020,408 (Amado)	Pani + BSC (115)	BSC (114)	17 versus 0	3.1 versus 1.8 (0.45, 0.3–0.6, <0.001)	8.1 versus 7.6 (0.99, 0.8–1.3) ^a	
CO.17 (Kampetis)	Cetux +BSC (110)	BSC (105)	13 versus 0	3.7 versus 1.9 (0.4, 0.3–0.5, <0.001)	9.5 versus 4.8 (0.55, 0.4–0.7, <0.001)	

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

^a Crossover design

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:

- In two studies, second-line chemotherapy with or without anti-EGFR mAb was compared [18, 19]. Comparable to first-line studies, ORR and PFS were significantly improved in the arms that included anti-EGFR mAb (OR 4.78, CI 3.39–6.75; HR 0.80, CI 0.71–0.91).
- OS remained unaffected (HR 0.96, CI 0.84–1.10). In the [19] study, 45.5% of the patients in the FOLFIRI alone arm received anti-EGFR mAb therapy after progression; this could reduce the observed benefit in OS in the combination arm [19]. In the PICCOLO study, only 6% of the control group received subsequent anti-EGFR mAb therapy and data concerning other subsequent therapies were not collected [18].

18. Seymour, M. T., Brown, S. R., Middleton, G., Maughan, T., Richman, S., Gwyther, S., et al. (2013). Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wildtype, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology*, 14(8), 749–759.

19. Peeters, M., Price, T. J., Cervantes, A., Sobrero, A. F., Ducreux, M., Hotko, Y., et al. (2014). Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 25(1), 107–116.

- Two third-line anti-EGFR mAb monotherapy studies revealed an improved PFS and OS (HR 0.44, CI 0.35–0.52; HR 0.55, CI 0.41–0.74).

Differences in (progression-free) survival between treatment lines

- The addition of anti-EGFR mAb in first- or second-line treatment renders the same beneficiary effect (first-line HR 0.79 versus second-line HR 0.80). The HR of PFS in the third line is not comparable to first or second line as it is compared to BSC.
- OS in first and second line for the KRAS WT population was similar between the combination arm versus the control arm. Yet, in the RAS WT group, a significant improvement was seen in first-line treatment (HR of 0.77, CI 0.67–0.89). Only one second-line study, 20,050,181, reported survival in RAS WT data, with a non-significantly different survival between the two arms (median OS combination 16.2 versus 13.9 months, HR of 0.80, p = 0.08) [20]. OS in the third line was only evaluable in the CO.17, which revealed an improved OS with a HR of 0.55 (p < 0.001).

Differences in efficacy data due to the chemotherapeutic backbones

- Between the included first- and second-line studies, ORR, PFS, and OS for combinations with irinotecan versus oxaliplatin were compared using meta-regression. ORR was significantly different, with an OR of 3.41 in the irinotecan combinations versus an OR of 1.45 in the oxaliplatin combinations ($p = 0.0016$). However, this benefit for irinotecan combinations was not reflected by PFS and OS gain ($p = 0.10$ and $p = 0.51$, respectively).

Differences in toxicity between treatment lines

- In all treatment lines, there was an added absolute incidence of grade ≥ 3 adverse events of approximately 20% with the addition of anti-EGFR mAb. The total incidence of any grade ≥ 3 adverse events was 82% in the first-line combination therapy group, while this was 58% in third-line setting.

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.

Jiang Y et al., 2017 [19].

Efficacy and safety of FOLFIRI and biotherapy versus FOLFIRI alone for metastatic colorectal cancer patients.

Fragestellung

This meta-analysis was designed to investigate whether the biological therapy combined with FOLFIRI regimen is effective for mCRC patients

Methodik

Population:

- Patients histologically or cytologically diagnosed as mCRC
- chemotherapy that confined to the FOLFIRI regimen and the treatment that confined to the second-line therapy
- no previous treatment of irinotecan

Intervention:

- FOLFIRI combined with biological therapy

Komparator:

- FOLFIRI alone

Endpunkte:

- PFS, OS, overall response rate (ORR), and Grade 3/4 adverse effects (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Zwischen Januar 2000 und Dezember 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=7 RCTs → nur 2 Studien relevant

Charakteristika der Population:

Ref.	Study type	Comparison	Cases, n	Male sex, %	Median PFS, mo	Median OS, mo	ORR, %	Grade3/4 AEs, %
Tabernero et al ^[11]	Phase III RCT	Folifiri ± Ramucirumab	536 and 536	54.0%, vs 61.0%	5.7 vs 4.5	13.3, vs 11.7	13.4%, vs 12.5%	79%, vs 62%
Peeters et al ^[6]	Phase II RCT	Folifiri ± trebananib	95 and 49	63.0%, vs 49.0%	3.5, vs 5.2	11.9, versus 8.8	14%, vs 0	55.3%, vs 59.2%
Cohn et al ^[9]	Phase II RCT	Folifiri ± conatumumab	51 and 52	53.0%, vs 44.0%	6.5, vs 4.6	12.3, vs 12.0	14%, vs 2%	72%, vs 47%
Cohn et al ^[9]	Phase II RCT	Folifiri ± Ganitumab	52 and 52	46.0%, vs 44.0%	4.5, vs 4.6	12.4, vs 12.0	8%, vs 2%	55%, vs 47%
Cutsem et al ^[10]	Phase III RCT	Folifiri ± Afibercept	612 and 614	59.6%, vs 57.5%	6.90, vs 4.67	13.50, vs 12.06	19.8%, vs 11.1%	83.5%, vs 62.5%
Peeters et al ^[7]	Phase III RCT	Folifiri ± panitumumab	303 and 294	62.0% vs 65.0%	5.9, vs 3.9	14.5, vs 12.5	35%, vs 10%	73%, vs 52%
Xie et al ^[4]	Phase II RCT	Folifiri ± panitumumab or bevacizumab	137 and 155	59.1%, vs 63.2%	5.5, vs 4.2	13.9, vs 10.7	40.1%, vs 30.1%	52.6%, vs 80.0%
Cao et al ^[15]	Phase II RCT	Folifiri ± bevacizumab	65 and 77	61.5%, vs 62.3%	8.5, vs 5.1	15.2, vs 11.3	9.2%, vs 6.5%	63.1%, vs 75.3%

AE = adverse effect, Folifiri = 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan, NA = not available, ORR = overall response rate, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, RCT = randomized controlled trials.

Table 1 Characteristics of the 5 included studies comparing chemotherapy combined with VEGF inhibitor versus EGFR inhibitors

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.

Qualität der Studien:

Source	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and researchers	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Other bias
Tabernero et al ^[11]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Peeters et al ^[6]	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk
Cohn et al ^[9]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Cohn et al ^[9]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Cutsem et al ^[10]	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk
Peeters et al ^[7]	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk
Xie et al ^[4]	Low risk	Unclear	High risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk
Cao et al ^[15]	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Unclear	Low risk

Studienergebnisse:

In subgroup analyses, OS remained prolonged for wild-type KRAS patients treated with EGFR inhibitors as first-line therapy (HR: 0.82; 95% CI: 0.74, 0.92; p=0.0005). However, this survival benefit disappeared in second-line therapy (HR: 1.10; 95% CI: 0.84, 1.43; p=0.49). Neither first-line nor second-line studies revealed significant differences in PFS, with HRs equal to 0.97 (95% CI: 0.88, 1.07; p=0.56) and 1.08 (95% CI: 0.82, 1.41; p=0.60), respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

A clear OS advantage was demonstrated in first-line therapy favoring EGFR inhibitors, but this improvement was not noted in second-line therapy, with an increased ORR and no significant effect on PFS.

Kommentare zum Review

- Ergebnisse basieren auf Subgruppenanalysen (2 Studien)

Wang H et al., 2016 [33].

Efficacy and safety of anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic colorectal cancer in first-line and second-line therapies: a meta-analysis.

Fragestellung

we conducted this meta-analysis including randomized clinical trials and retrospective studies so as to give an overview of the results comparing anti-EGFR and anti-VEGF therapies as first- and second-line therapies based on survival outcomes, toxicity, and conversion rate in conversion therapy in patients with KRAS exon 2 wild-type (KRAS-WT) mCRC.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with KRAS-WT mCRC

Intervention:

- anti-EGFR therapy

Komparator:

- anti-VEGF therapy in association with combination chemotherapy as first-line or second-line chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, toxicity, and conversion therapy

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2016 (PubMed, EMBASE, and the Cochrane databases)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale to assess the methodological quality of all eligible randomized controlled trials (RCTs) and the Newcastle–Ottawa Scale to evaluate the quality of the nonrandomized studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=7 Studien

- Two articles (including one meeting abstract) containing 160 patients in the anti-EGFR group and 147 patients in the anti-VEGF group, respectively, were eligible for our study in the second-line setting

Charakteristika der Population:

Study	Year	Country	Study design	Treatment groups	No of patients	Regimen	Age	PS
Heinemann et al ¹²	2014	Germany	Randomized	Group A	A=297	A: FOLFIRI + cetuximab	64 (38–79)	0–2
			Phase III study	Group B	B=295	B: FOLFIRI + bevacizumab	65 (27–76)	0–2
Schwartzberg et al ¹⁴	2014	Spain	Randomized	Group A	A=142	A: mFOLFOX6 + panitumumab	63 (23–82)	0–1
			Phase II study	Group B	B=143	B: mFOLFOX6 + bevacizumab	61 (28–82)	0–1
CALGB/ SWOG80405 ^{13,15,24,26}	2014	USA	Randomized	Group A	A=578	A: FOLFIRI/mFOLFOX6 + cetuximab	59 (NA)	0–1
			Phase III study	Group B	B=559	B: FOLFIRI/mFOLFOX6 + bevacizumab	59 (NA)	0–1
Stremtizer et al ²⁵	2015	Austria	Retrospective	Group A	A=37	A: Fluoropyrimidine only/irinotecan/oxaliplatin + cetuximab	63 (31–80)	NA
				Group B	B=101	B: irinotecan/irinotecan + oxaliplatin/oxaliplatin + bevacizumab	63 (31–80)	NA
Yang et al ²⁷	2014	Taiwan	Retrospective	Group A	A=63	A: irinotecan-based/oxaliplatin-based + cetuximab	NA	NA
				Group B	B=95	B: irinotecan-based/oxaliplatin-based + bevacizumab	NA	NA
Heinemann et al ²⁹	2015	Germany	Randomized	Group A	A=69	A: FOLFIRI + cetuximab	NA	0–1
			Phase III study	Group B	B=56	B: FOLFIRI + bevacizumab	NA	0–1
Hecht et al ²⁸	2015	USA	Randomized	Group A	A=91	A: FOLFIRI + panitumumab	60 (27–84)	0–1
			Phase II study	Group B	B=91	B: FOLFIRI + bevacizumab	60 (25–80)	0–1

Abbreviations: Irinotecan-based, irinotecan-based combination therapy; Oxaliplatin-based, oxaliplatin-based combination therapy; NA, not applicable; FOLFIRI, fluorouracil, folinic acid, and irinotecan; FOLFOX, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; PS, performance status; mFOLFOX, modified, 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin.

Qualität der Studien:

- All the RCTs had Jadad scores of ≥ 3 and were considered to be high-quality studies. All the retrospective studies had Newcastle–Ottawa Scale score of 6 and were considered to be moderate-quality studies

Studienergebnisse:

- Two articles (including one meeting abstract) provided data on the comparison between anti-EGFR and anti-VEGF therapies in combination with FOLFIRI for KRAS-WT mCRC when the disease progressed during oxaliplatin-based chemotherapy.
- There was no significant difference in OS (HR =1.17, 95% CI: 0.88–1.56, P=0.29, n=2) (Figure 5A) and PFS (HR =1.12, 95% CI: 0.88–1.43, P=0.36, n=2) between the two therapies.
- However, there was a significant improvement in ORR in the anti-EGFR group when it was used as the second-line therapy (OR =1.91, 95% CI: 1.16–3.16, P=0.01, n=2)

Referenzen:

28. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, Phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(2):72–80.

29. Heinemann V, Niedzwiecki D, Rachel V, et al. Outcomes for FOLFIRI plus bevacizumab (BEV) or cetuximab (CET) in patients previously treated with oxaliplatin-based adjuvant therapy: a combined analysis of data from FIRE-3 and CALGB 80405. *J Clin Oncol*. 2015;33:(Suppl; abstract 3585).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results indicate that anti-EGFR therapy improved OS and ORR and caused the toxicity expected compared with anti-VEGF therapy as a first-line therapy for KRAS-WT and all RAS-WT mCRC. Furthermore, we found a clear tendency for conversion therapy in the anti-EGFR group. There was a significant improvement in ORR in the second-line setting in the anti-EGFR group. Therefore, more high-quality and well-designed studies are needed to provide further evidence.

Pei X et al., 2016 [24].

Outcome of Molecular Targeted Agents Plus Chemotherapy for Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials.

Fragestellung

we conducted this meta-analysis to evaluate and further understand the efficacy and safety of molecular targeted agents in combination with chemotherapy for second-line therapy in patients with mCRC.

Methodik

Population:

- histologically or pathologically confirmed CRC (secondline treatment)

Intervention/ Komparator:

- Molecular Targeted Agents Plus Chemotherapy

Endpunkte:

PFS, OS, ORR, rate of grade \geq 3 adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2000 to September 2015 (PubMed and Embase)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (N=7.440 Patienten)

Charakteristika der Population:

Among them, the types of molecular targeted agents include anti-VEGF agent,^{4,12,21,22,25,26} EGFR inhibitor,^{13,20,24} DR5 inhibitor,¹⁴ IGF1R inhibitor,¹⁴ and Ang-Tie2 inhibitor.²³

First Author and Reference	Year	Phase	Median Age, Year (E/C)	Regimen (E/C)	Number of Patients (E/C)	Jadad Score
Tabernero ²⁵	2015	II	62 (21-83)/62 (33-87)	FOLFIRI + ramucirumab FOLFIRI + placebo	536/536	5
Masi ¹⁷	2015	II	62 (38-75)/66.5 (38-75)	FOLFIRI/mFOLFOX-6 + bevacizumab FOLFIRI/mFOLFOX-6	92/92	3
Bennouna ¹²	2013	II	63 (27-84)/63 (21-84)	CT + bevacizumab CT	409/411	3
Cohn(a) ¹⁴	2013	II	59 (37-79)/59 (32-80)	FOLFIRI + conatumumab FOLFIRI + placebo	51/52	5
Cohn(b) ¹⁴	2013	II	58 (28-81)/59 (32-80)	FOLFIRI + ganitumab FOLFIRI + placebo	52/52	5
Peeters ²³	2013	II	56 (23-79)/55 (29-79)	FOLFIRI + trebananib FOLFIRI + placebo	95/49	4
Seymour ²⁴	2013	NR	64 (57-70)/63 (56-69)	Irinotecan + panitumumab Irinotecan	230/230	3
Van Cutsem ⁴	2012	II	61 (21-82)/61 (19-86)	FOLFIRI + aflibercept FOLFIRI + placebo	612/614	5
Van Cutsem ²⁶	2011	II	60.5 (21-85)/59.2 (18-81)	FOLFOX4 + PTK/ZK FOLFOX4 + placebo	426/429	5
Peeters ¹³	2010	II	60 (28-84)/61 (29-86)	FOLFIRI + panitumumab FOLFIRI	303/294	3
Sobrero ²⁰	2008	II	61 (23-85)/62 (21-90)	Irinotecan + cetuximab Irinotecan	648/650	3
Giantonio ²¹	2007	II	62.0 (21-85)/60.8 (25-84)	FOLFOX4 + bevacizumab FOLFOX4	286/291	3

Cohn (a) and Cohn (b) came from the same article.
Abbreviations: C = control arm; CT = chemotherapy; E = experimental arm; FOLFIRI = 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan; FOLFOX = infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; NR = not reported.

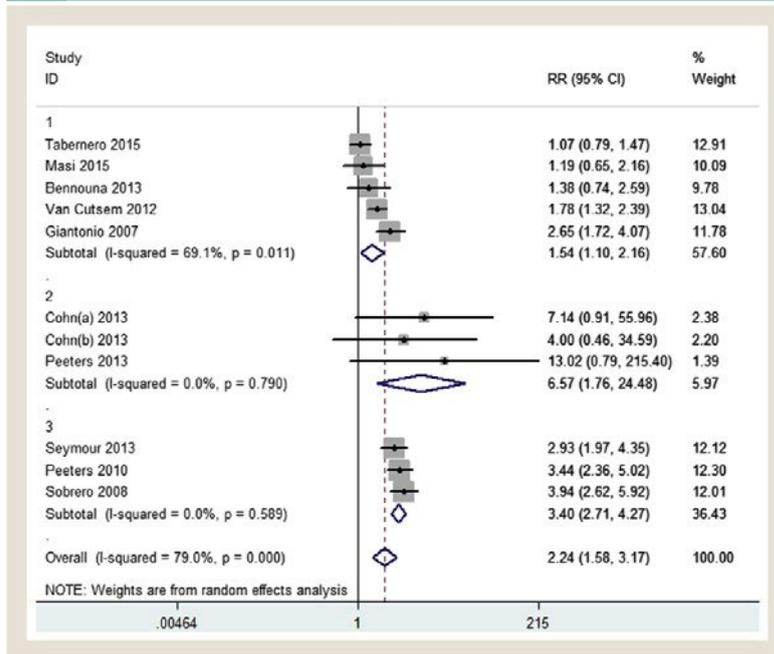
Qualität der Studien:

- Siehe Tabelle

Studienergebnisse:

- PFS (11 Studien)
 - No significant heterogeneity between trials was detected ($I^2 = 39.3\%$; $P = .079$). Thus, the pooled HR for PFS was conducted using a fixed-effects model. The pooled data showed that a targeted agent plus chemotherapy significantly improved PFS (HR, 0.74; 95% CI, 0.70-0.78) more than chemotherapy alone in second-line treatment
 - In accordance with the type of molecular targeted agents, we divided the 11 trials into 3 subgroups: (1) VEGF inhibitor; (2) other pathway inhibitor, and (3) EGFR inhibitor. The addition of a VEGF or an EGFR inhibitor evidently prolonged PFS (HR, 0.74; 95% CI, 0.69-0.79; HR, 0.72; 95% CI, 0.65-0.78, respectively) compared with monotherapy. However, the regimen of another pathway inhibitor plus chemotherapy did not significantly improve PFS (HR, 0.99; 95% CI, 0.75-1.29). There was no significant publication bias (Begg test, $Z = 0.75$; $P = .451$ and Egger test, $Z = 1.27$; $P = 0.233$).
- OS (11 Studien)
 - A fixed-effects model was used to pool the data, since the heterogeneity across the 11 studies was not significant ($I^2 = 30.4\%$; $P = 0,149$). The result indicated that combination therapy significantly prolonged OS compared with monotherapy (HR, 0.88; 95% CI, 0.83-0.93) (Figure 3). However, in the subgroup analysis, it was seen that EGFR or another pathway inhibitor combined with chemotherapy did not significantly improve the OS of mCRC patients (HR, 0.95; 95% CI, 0.86-1.05; HR, 1.01; 95% CI, 0.75-1.36, respectively). The addition of VEGF inhibitor provided a significant OS benefit for patients (HR, 0.84; 95% CI, 0.79-0.90). We also show that no significant publication bias existed (Begg test, $Z = 0.21$; $P = 0.837$ and Egger test, $Z = 0.28$; $P = 0.787$).
- OS (10 Studien)
 - The pooled analysis showed that there was a high heterogeneity among the 10 trials ($I^2=79.0\%$; $P=0.000$). Therefore, a random-effects model was conducted. As Figure 4 illustrates, the patients with mCRC treated with combined therapy had a higher RR than those treated with chemotherapy alone (RR, 2.24; 95% CI, 1.58-3.17).
 - Subgroup analysis revealed that there was a significant difference for each subgroup when comparing the combination arm with the chemotherapy-alone arm (Figure 4).

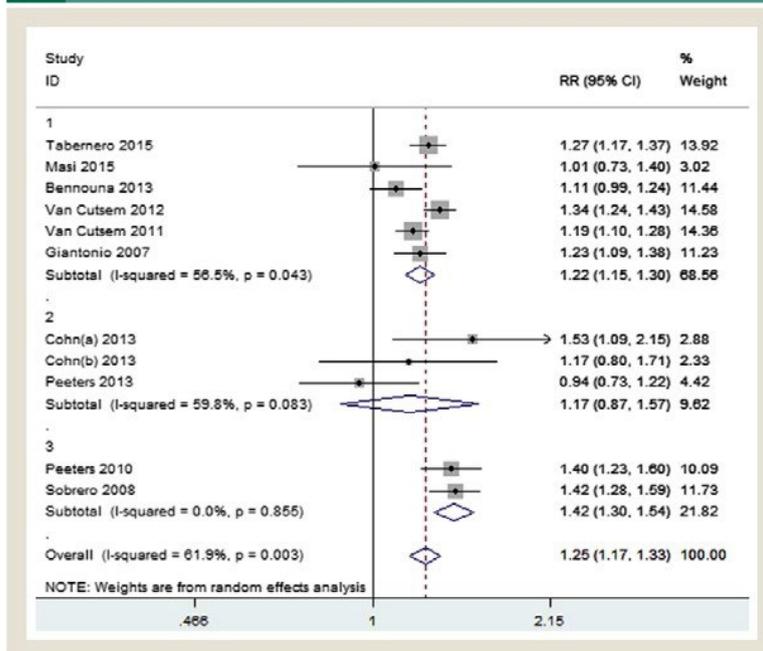
Figure 4 The Forest Plot of ORR Comparing Chemotherapy Plus Molecular Targeted Agent With Chemotherapy Alone. Subgroup 1: Anti-VEGF Agents; 2: Other Pathway Inhibitors; 3: EGFR Inhibitors



Abbreviations: CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; ORR = objective response rate; VEGF = vascular endothelial growth factor.

- Adverse Events (10 Studien)
 - A moderate heterogeneity was detected ($I^2 = 61.9\%$; $P = 0.003$), and the random-effects model was used to analyze this. A higher RR was observed in the arm of chemotherapy plus a targeted agent compared with the control arm (RR, 1.25; 95% CI, 1.17-1.33) (Figure 5). A subgroup analysis suggested that the addition of EGFR inhibitor and VEGF inhibitor to chemotherapy induced a higher RR (Figure 5).

Figure 5 The Forest Plot of Grade ≥ 3 Adverse Events Comparing Chemotherapy Plus Molecular Targeted Agent With Chemotherapy Alone. Subgroup 1: Anti-VEGF Agents; 2: Other Pathway Inhibitors; 3: EGFR Inhibitors



Abbreviations: CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; RR = relative risk; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis showed that an available molecular targeted agent plus chemotherapy improved PFS, OS, and ORR as second-line therapy for mCRC, compared with the chemotherapy-alone group; however, the drug-related toxicities also increased. In addition, further subgroup analyses indicated that VEGF inhibitor in combination with chemotherapy was the most valid treatment option out of those studied on the whole as a second-line therapy for these patients. However, more RCTs on a larger scale are needed to determine valid results for EGFR and other pathway inhibitors.

3.4 Leitlinien

NICE, 2020 [23].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Colorectal cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers managing colorectal (bowel) cancer in people aged 18 and over. It aims to improve quality of life and survival for adults with colorectal cancer through management of local disease and management of secondary tumours (metastatic disease).

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 Januar 2020

LoE/GoR

- Formulierungen im Text.

Sonstige methodische Hinweise

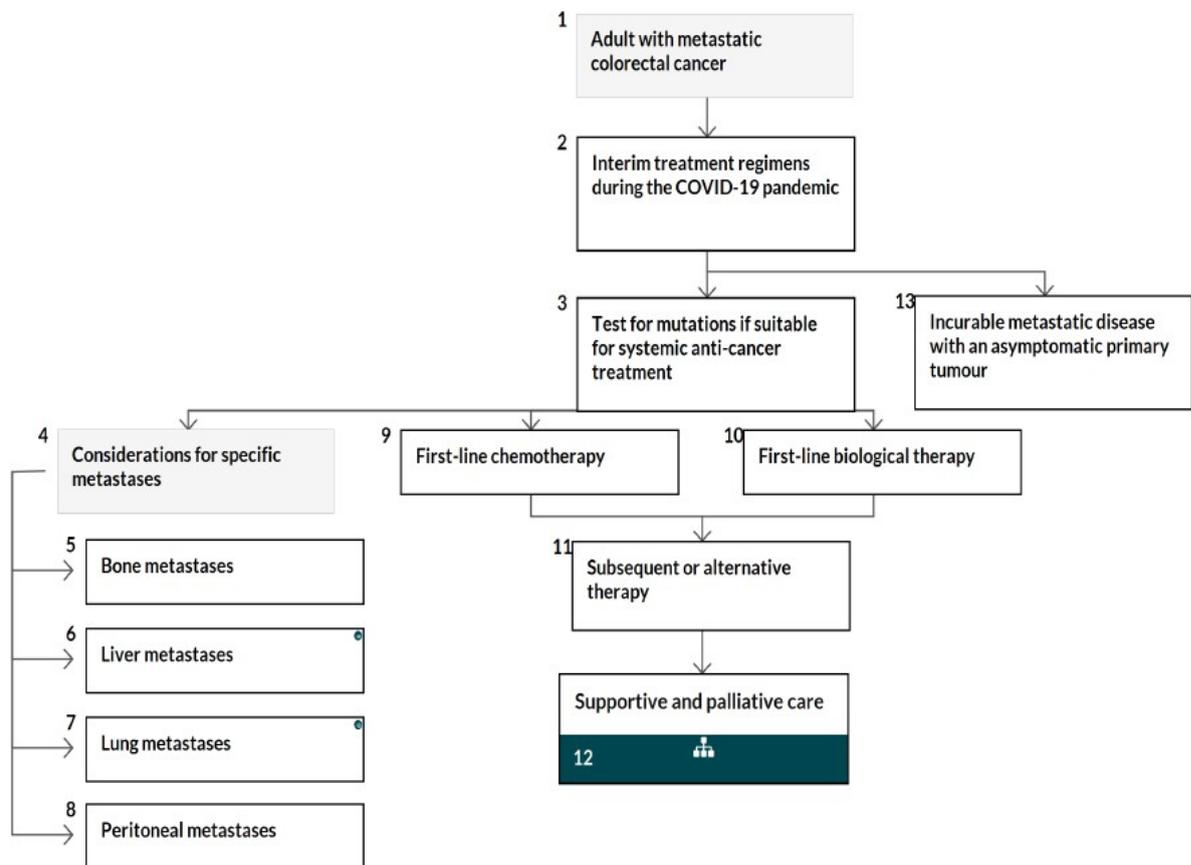
- This guideline is an update of NICE guideline CG131 (published November 2011) and NICE guideline CSG5 (published June 2004) and has replaced them.

Recommendations

Management of metastatic disease

- Consider surgical resection of the primary tumour for people with incurable metastatic colorectal cancer who are receiving systemic anti-cancer therapy and have an asymptomatic primary tumour. Discuss the implications of the treatment options with the person before making a shared decision.

Systemic anti-cancer therapy for people with metastatic colorectal cancer



- Subsequent or alternative therapy

- *Trifluridine–tipiracil*: The following recommendation is from NICE technology appraisal guidance on trifluridine–tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer.

Trifluridine–tipiracil is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating metastatic colorectal cancer, that is:

in adults who have had previous treatment with available therapies including fluoropyrimidine-, oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapies, anti-vascular endothelial growth factor agents and anti-epidermal growth factor receptor agents, or when these therapies are not suitable, and

only when the company provides trifluridine–tipiracil with the discount agreed in the patient access scheme.

- *Aflibercept*: The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for treating metastatic colorectal cancer that has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy.

Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy is not recommended within its marketing authorisation for treating metastatic colorectal cancer that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin-containing regimen.

People currently receiving aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for treating metastatic colorectal cancer that is resistant to or has

progressed after an oxaliplatin-containing regimen should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.

- *Cetuximab, bevacizumab and panitumumab*: The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy.

Cetuximab monotherapy or combination chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.

Bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.

Panitumumab monotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.

People currently receiving cetuximab monotherapy or combination chemotherapy, bevacizumab in combination with non-oxaliplatin chemotherapy, or panitumumab monotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy should have the option to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.

- *Panitumumab in combination with chemotherapy*: NICE is unable to recommend panitumumab with 5 fluorouracil, folinic acid and irinotecan for previously treated metastatic colorectal cancer in adults because no evidence submission was received from the manufacturer or sponsor of the technology.

Since the publication of TA240, the population covered by the marketing authorisation for panitumumab has changed from 'patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer' to 'patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer'.

- *Regorafenib*: The NICE technology appraisal of regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease was terminated because no evidence submission was received from Bayer for the technology. Therefore NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease.
- *Genomic biomarker-based treatment for solid tumours*: The point at which to use genomic biomarker-based therapy in solid tumour treatment pathways is uncertain. See the NICE Pathway on genomic biomarker-based treatment for solid tumours for guidance on specific treatments.

Phelip JM et al., 2019 [26].

Siehe auch: Gerard JP et al., 2017 [16] & Lakkis Z et al., 2016 [20].

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), with only 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).

What to do after a first-line chemotherapy?

4.1. Recommendations

- Recent data indicate that the L1–L2 therapy sequence may impact treatment efficacy. Given the relevance of continuous angiogenesis blockade in 3 phase III trials [11,65,66] and biological rationale[71], the work group recommends:
 - Maintaining angiogenesis blockade in L2 when bevacizumab was used in L1, including cases of RAS WT tumors (Expert agreement); as phase II and retrospective data indicate a non-optimal efficacy of EGFRi in L2 following bevacizumab treatment [68,69].
 - Conversely, in case of L1 with EGFRi therapy, an antiangiogenic should be prescribed in L2.
 - Progression and/or intolerance during cytotoxic chemotherapy (5FU, irinotecan and oxaliplatin), EGFRi antibodies (if RAS WT) therapy and VEGFi antibodies therapies: 2 systemic treatments are available for patients with good performance status (0–1): regorafenib and trifluridine/tipiracil (recommendation: grade A).
 - SIR-Spheres® (Y-90 resin microspheres) in case of exclusive or predominant liver metastases with maintained liver function (recommendation: grade B) [72,73]
 - Palliative care (ECOG PS > 2) or clinical trial (expert agreement)

4.2. Options

- Oxaliplatin re-introduction [74] if no previous progression on oxaliplatin-based chemotherapy and/or if the neurotoxicity that justified interruption has regressed (recommendation: grade C)
- Re-introduction of EGFRi if no previous progression on EGFRi-based chemotherapy, the toxicities that justified interruption has regressed and for patients who underwent an interval chemotherapy without anti-EGFR and no evidence of RAS mutation when re-introduced (expert agreement)
- Hepatic intra-arterial chemotherapy (oxaliplatin + LV5FU2) (recommendation: grade C) in experienced care centers.

Referenzen:

[11] Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677–83.

[65] Bannoun J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37.

[66] Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, 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;16:499–508.

[68] Hiret S, Borg 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 (prodige18—UNICANCER GI). *J Clin Oncol* 2016;34:3514.

[69] Taniguchi H, Komori A, Narita Y, et al. A short interval between bevacizumab and anti-epithelial growth factor receptor therapy interferes with efficacy of subsequent anti-EGFR therapy for refractory colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:228–33.

[72] Hendlitz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687–94.

[73] Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:96–105.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2019 [21].

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;
- 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:

- 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 Literaturrecherchen 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 Evidenztabellen fand zwischen August 2015 und April 2016 statt.

LoE

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Systemische Therapie in Abhängigkeit von der molekularpathologischen Subgruppe und der Tumorlokalisation

9.8.4. BRAF Mutation

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 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 4	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].

Referenzen:

1062. Cremolini, C., et al., BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol*, 2015. **26**(10): p. 2092-7.
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.

Empfehlungen zur Zweitlinientherapie

Empfehlung 1 (GoR: B; LoE: 1b)

9.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Die Effektivität der Zweitlinientherapie ist gewöhnlich deutlich geringer als die der Erstlinientherapie. Die Wahl einer Zweitlinientherapie sollte sich im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Substanzen in erster Linie nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vorthherapie richten.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1157-1159]	
	starker Konsens	

Referenzen:

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.
1158. Rougier, P., et al., *Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.* Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1407-12.
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.

Zweitlinientherapie mit anti-VEGF- bzw. anti-VEGFR-Substanzen

Mehrere randomisierte Studien belegen den Nutzen von Bevacizumab (E3200, TML, BEBYP), Aflibercept (VELOUR) und Ramucirumab (RAISE) in der Zweitlinientherapie. Die Therapieeffekte sind in hohem Maße konsistent. Die evaluierbaren Studien zeigen einheitlich, dass eine signifikante Verlängerung von PFS und OS erreicht werden kann, wenn die anti-VEGF Substanzen Bevacizumab oder Aflibercept bzw. der anti-VEGFR-Antikörper Ramucirumab zu einer Zweitlinienchemotherapie hinzugegeben werden. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die absoluten Überlebens-zeitgewinne im Vergleich der medianen OS-Zeiten durchwegs moderat sind und überwiegend in einem Bereich von 1-2 Monaten liegen.

Die antiangiogene Therapie ist mit den für sie charakteristischen Nebenwirkungen verbunden. So wurden z.B. bei Zugabe von Aflibercept zu FOLFIRI im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit FOLFIRI folgende Grad 3-4 Nebenwirkungen beobachtet: Hypertonie (19,3% vs 1,5%), Blutungen (2,9% v 1,7%), arterielle thromboembolische Ereignisse (1,8% v 0,5%), und venöse thromboembolische Ereignisse (7,9% v 6,3%). Darüber hinaus wurde z.T. aber auch eine Verstärkung von chemotherapieassoziierten Toxizitäten wie Diarrhoe oder Stomatitis beobachtet [1161].

In ähnlicher Weise wurde auch bei der Kombination des VEGFR-Inhibitors Ramucirumab mit FOLFIRI im Vergleich zur FOLFIRI-Chemotherapie eine Steigerung der Nebenwirkungen festgestellt. Diese betraf insbesondere Grad 3-4 Nebenwirkungen wie Neutropenie (38% vs 23%), Hypertonie (11% vs 3%), Blutungen (1,9% vs 1,5%) oder gastrointestinale Perforationen (1,5% vs 0,6%) [1162].

Tabelle 17: Randomisierte Studien zur Zweitlinientherapie mit anti-VEGF Substanzen

Studie	Vor- behandlung	Regime	N Pat.	ORR (%)	OR (P- Wert)	PFS (Mo)	HR PFS (P- Wert)	OS (Mo)	HR OS (P- Wert)
E3200 (Phase III) [1163]	Fluoropyrimidine and irinotecan (0% Bev)	FOFOX4 + Bev	286	22,7		7.3	0.61	12.9	0.75
		FOLFOX4	291	8.6	(<0.0001)	4.7	(<0.0001)	10.8	(0.0011)
TML (Phase III) [1164]	Chemotherapy (100% Bev)	Chemo- therapy + Bev	409	5		5.7	0.68	11.2	0.81
		Chemo- therapy	411	4	(n.s)	4.1	(<0.0001)	9.8	(0.0062)
BEBYP (Phase III) [1165]	Chemotherapy (100 % Bev)	Chemo- therapy + Bev	92	21		6.8	0.70	15.5	0.77
		Chemo- therapy	92	17	(0.573)	5.0	(0.010)	14.1	(0.043)
Chinese (Phase II) [1166]	Oxaliplatin- based (0 % Bev)	FOLFIRI + BEV	65	47.7		8.5	NR	15.2	NR
		FOLFIRI	77	28.5	(<0.001)	5.1		11.3	
VELOUR (Phase III) [1161]	Oxaliplatin- based (30.4% Bev)	FOLFIR + Afliberce pt	612	19.8		6.9	0.76	13.5	0.82
		FOLFIRI + Placebo	614	11.1	(0.0001)	4.7	(<0.0001)	12.1	(0.0032)
RAISE (Phase III) [1162]	Fluoropyrimidine and oxaliplatin (100% Bev)	FOLFIRI + Ramu- cirumab	536	13.4		5.7	0.79	13.3	0.84
		FOLFIRI + Placebo	536	12.5	(0.63)	4.5	(0.0005)	11.7	(0.0219)

Legende: Cape, Capecitabin; Bev, Bevacizumab; OR, Odds Ratio; ORR, objektive Responderate; PFS, progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben;

Referenzen aus Leitlinien:

1161. Van Cutsem, E., et al., Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*, 2012. 30(28): p. 3499-506.
1162. Taberero, 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.
1163. Giantonio, B.J., et al., Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 2007. 25(12): p. 1539-44.
1164. Bennouna, J., et al., Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(1): p. 29-37.
1165. Masi, G., et al., Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(4): p. 724-30.
1166. Cao, R., et al., A multi-center randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*, 2015. 32(1): p. 325.

Zweitlinientherapie mit anti-EGFR Substanzen

Randomisierte Studien belegen den Nutzen von Panitumumab und Cetuximab in der Zweitlinientherapie. Diese Medikamente können daher entsprechend ihrer Zulassung nach Durchlaufen der Erstlinientherapie eingesetzt werden.

Zwei randomisierte Studien (EPIC und 181-Studie) belegen die Effektivität der anti-EGFR Substanzen Cetuximab und Panitumumab in der. Beide Studien zeigen eine signifikante Steigerung von ORR und PFS, wenn anti-EGFR Substanzen in der Zweitlinientherapie zu einer FOLFIRI-Chemotherapie hinzugefügt werden. Allerdings wurde in keiner der Studien ein signifikanter Überlebensgewinn erreicht (Tabelle 18).

Eine typische Nebenwirkung der anti-EGFR Therapie ist das akneiforme Exanthem, welches z.B. in der EPIC-Studie in einer Gesamthäufigkeit von 81,2% und einer Grad 3-4 Inzidenz von 8,2 % auftrat. Auch bei Gabe von anti-EGFR-Substanzen wird eine Steigerung der chemotherapieassoziierten Toxizität z. B. der Diarrhoe (28,4 % vs 15,7 %) beobachtet [1167]. In der EPIC-Studie war die Gabe von Cetuximab mit einer signifikanten Steigerung des "global health" Scores verbunden. Kritisch muss allerdings angemerkt werden, dass die üblichen Instrumente zur Analyse der Lebensqualität, wie der EORTC QLQ-C30 Fragebogen, keinen exanthemrelevanten Score beinhalten und daher nicht geeignet sind, diesbezügliche Bewertungen zu untersuchen [1167].

Tabelle 18: Randomisierte Studien zur Zweitlinientherapie mit anti-EGFR Substanzen

Studie	Vor-behandlung	Regime	N Pat.	ORR	OR (P-Wert)	PFS	HR PFS (P)	OS	HR OS (P)
EPIC [1167]	Fluoropyrimidin + Oxaliplatin	FOLFIRI + Cet FOLFIRI	648 650	16.4 4.2	NR (<0.0001)	4.0 2.6	0.692 (<0.0001)	10.7 10.0	0.975 (0.71)
191** [1168]	Fluoropyrimidin-basierte Therapie (66% Oxaliplatin 19 % Bev)	FOLFIRI + Pani FOLFIRI	303 294	35 10	(<0.001)	5.9 3.9	0.73 (0.004)	14.5 12.5	0.85 (0.12)

Legende: *unselektierte Patienten; **KRAS Wildtyp; Cet, Cetuximab; Bev, Bevacizumab; OR, Odds Ratio; ORR, objektive Responderate; PFS, progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben

Referenzen aus Leitlinien:

1167. Sobrero AF, F.L., Rivera F, et al. , Phase III trial of Cetuximab plus Irinotecan after Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients with Metastatic Colorectal Cancer J Clin Oncol 26: 2311-2319, 2008.

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.

9.11. Therapiesequenz

9.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit RAS Wildtyp-tumoren ist die Lokalisation des Primärtumors eine wichtige Determinante in der Beurteilung der optimalen Therapiesequenz (siehe 9.8.2.). Bei Patienten mit linksseitigem mKRK und RAS Wildtyp sollte in der Erstlinientherapie ein anti-EGFR-AK in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen. In dieser Konstellation kommt eine anti-VEGF Therapie erst ab der Zweitlinie in Betracht.	
Level of Evidence 2b	Quellen: [1130][1131]	
	Konsens	

9.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit rechtseitigem mKRK und RAS Wildtyp sollten in der Erstlinientherapie keine anti-EGFR-AK in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence 2b	Quellen: [1130][1131]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Abgesehen von der Lokalisation des Primärtumors (siehe 9.8.2) gibt es derzeit keine konkret belastbare Evidenz, die eine optimale Sequenz molekularbiologisch gezielter Substanzen zwingend belegt. Die bisher verfügbaren Daten kommen überwiegend (I) von theoretischen molekularbiologischen Abhandlungen / Erwägungen, (II) von mehr oder minder ungeplanten Erfassungen von Zweitlinientherapien nach Erstlinien-randomisation (FIRE-3, CALGB, PEAK) oder (III) von ebenso ungeplanten retrospektiven Erfassungen der Erstliniensituation in randomisierten Zweitlinientherapien (TML, VELOUR; PRIME, PEAK).

Referenzen aus Leitlinien:

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. 1167. Sobrero AF, F.L., Rivera F, et al. , Phase III trial of Cetuximab plus Irinotecan after Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients with Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 26: 2311-2319, 2008.

Fortführung der anti-VEGF Therapie in der Zweitlinienbehandlung

Die klinischen Daten der TML-Studie belegen, dass bei unselektierten mKRK Patienten die Fortführung einer anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab nach Progression unter einer Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie eine effektive Behandlungsstrategie darstellt. Patienten, die in der Zweitlinientherapie Bevacizumab plus Chemotherapie erhielten, zeigten im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie ein längeres medianes Gesamtüberleben 11,2 Monate (95% CI, 10,4-12,2) für Bevacizumab plus Chemotherapie und 9,8 Monate (95% CI, 8,9-10,7) für Chemotherapie allein (HR 0,81, p=0,0062) [1164].

Die häufigsten, in der TML-Studie berichteten, Grad 3-5 Nebenwirkungen waren Neutropenie (16% vs 13%), Diarrhoe (10% vs 8%) und Asthenie (6% vs 4%). Unter der Behandlung mit Bevacizumab plus Chemotherapie traten im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Chemotherapie folgende Grad 3–5 Ereignisse häufiger auf: Blutungen/Hämorrhagie (2% vs <1%), gastrointestinale Perforationen (2% vs <1%) und venöse thromboembolische Ereignisse (5% vs 3%).

Fortführung der anti-EGFR Therapie in der Zweitlinienbehandlung

Die CAPRI-GOIM-Studie untersuchte KRAS-Wildtyp mKRK Patienten, die nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRI plus Cetuximab im randomisierten Vergleich entweder FOLFOX plus Cetuximab oder nur FOLFOX erhielten. Die Fortführung der Behandlung mit Cetuximab über die Progression hinaus (experimenteller Arm) führte in der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten zu einer nicht signifikanten Verlängerung des PFS (6,4 vs 4,5 Monate, p=0,19). Dagegen wurde bei Patienten mit KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA Wildtyp Tumoren im experimentellen Arm eine signifikante Verlängerung des 2nd-line PFS (HR, 0,56, p=0,025) beschrieben, für das Gesamtüberleben wurde bei kleiner Fallzahl (n=66) das Signifikanzniveau nicht erreicht (HR, 0,57, p=0,056) [1169].

Sequenzieller Einsatz von anti-EGFR und anti-VEGF-Therapie

Retrospektive klinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine anti-EGFR Therapie dann weniger wirksam ist, wenn ihr eine anti-VEGF-Therapie voranging ([1170]). Präklinische Daten stützen diese Hypothese [1171] [1172]).

In der FIRE-3 Studie konnte nach initialer anti-EGFR Therapie eine deutlich längere anti-VEGF Therapie in der Zweitlinienbehandlung gezeigt werden als dies in der umgekehrten Sequenz der Fall war [1040]. Während die Kombination von Panitumumab mit einer Kombinationschemotherapie in der Erstlinientherapie (PEAK-Studie) deutlich effektiver war als die Bevacizumab-basierte Vergleichstherapie [1109], so konnte dieser Effekt in der Zweitlinientherapie (SPIRITT-Studie) nach Bevacizumab-Vorbehandlung nicht reproduziert

werden [1173]. Vergleichbare Daten wurden auch in der Prodigie 18 UNICANCER GI Studie erhoben, die KRAS-wt mKRK Patienten nach Progression unter einer Bevacizumab-baiserten Chemotherapie untersuchte. Die Fortführung von Bevacizumab in Kombination mit einer „crossover“ Chemotherapie war mit einem (nicht statistisch signifikant) längeren medianen PFS und OS verbunden als die Behandlung mit Cetuximab plus Chemotherapie [1174]. Bisher sind die Ergebnisse dieser Studie allerdings nur in Abstractform verfügbar.

Während die verfügbaren Daten die Sequenz einer anti-VEGF- gefolgt von einer anti-EGFR- Therapie als eher ungünstig erscheinen lassen, so steht eine letztendliche Bewertung, die auch die Tumorlokalisierung mit einbezieht, noch aus.

Die Daten der 181-Studie (FOLFIRI +/- Panitumumab) sprechen dafür, dass die anti-EGFR Therapie in der Zweitlinienbehandlung bei linksseitigen Primärtumoren effektiver ist als bei rechtsseitigen [1175]. Dies drückt sich bei linksseitigen RAS-Wildtyp Tumoren in günstigeren Effektivitätsparametern hinsichtlich ORR (50% vs 13%), PFS (8,0 vs 4,8 Monate) und OS (20,1 vs 10,3 Monate) aus.

Referenzen:

1040. Modest, D.P., et al., Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(32): p. 3718-26.

1164. Bennouna, J., et al., Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(1): p. 29-37.

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.

1171. Wainberg, Z.A. and A. Drakaki, The importance of optimal drug sequencing in metastatic colorectal cancer: biological rationales for the observed survival benefit conferred by first-line treatment with EGFR inhibitors. *Expert Opin Biol Ther*, 2015. 15(8): p. 1205-20.

1172. Zaniboni, A. and V. Formica, The Best. First. Anti-EGFR before anti-VEGF, in the first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: from bench to bedside. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016. 78(2): p. 233-44.

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.

1175. Peeters, M., et al., Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*, 2015. 21(24): p. 5469-79.

Empfehlungen zur Chemotherapie in späteren Therapielinien

Empfehlung 1 (GoR: B; LoE: 1b)

9.12.2. Effektivität von Trifluridin/Tipiracil

9.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Trifluridin/Tipiracil sollte bei Patienten, welche alle verfügbaren Chemotherapien/ Antikörper durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind, eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1179, 1180]	
	Konsens	

Empfehlung 1 (GoR: B; LoE: 1b)

9.12.3. Regorafenib

9.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	Regorafenib kann bei mit allen verfügbaren Chemotherapien/Antikörpern vorbehandelten Patienten eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1181, 1182]	
	Konsens	

Referenzen:

1179. Mayer, R.J., et al., *Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2015. 372(20): p. 1909-19.
1180. Yoshino, T., et al., *TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2012. 13(10): p. 993-1001.
1181. Li, J., et al., *Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. 16(6): p. 619-29.
1182. Grothey, A., et al., *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2013. 381(9863): p. 303-12.

Empfehlungen zur Re-Induktion / Re-„challenge“

Die Reinduktion von antineoplastischen Substanzen, deren Effektivität in frühen Therapielinien nachgewiesen wurde, ist zwar eine in der Onkologie bewährte Therapiestrategie, Nachweise für die klinische Effektivität dieses Vorgehens sind jedoch limitiert.

Santini und Mitarbeiter untersuchten im Rahmen einer kleinen Studie (n=39) die Effektivität einer „Re-challenge“ mit Cetuximab. Patienten, die auf eine Cetuximab-basierte Erstlinientherapie mit einer CR, PR oder SD >6 Monate angesprochen hatten und unter einer Cetuximab-freien „window therapy“ progredient waren konnte mit einer erneuten Cetuximab-basierten Therapie eine ORR von 54% und ein PFS von 6.6 Monaten erreicht werden [1183]. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl der Studie können diese Daten derzeit nur als hypothesengenerierend betrachtet werden.

Referenzen:

1183. Santini, D., et al., *Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance?* Ann Oncol, 2012. 23(9): p. 2313-8.

Hinweis FBMed: Ergänzende Extraktion zur Thematik des Mikrosatelliten-instabilen (MSI) oder Mismatch-Reparaturmechanismus defizienten (dMMR) kolorektalen Karzinoms

Analysen zur Indikationsstellung gezielter Therapien nach Versagen der Erstlinientherapie

Der Nachweis eines Mikrosatelliten-instabilen Karzinoms (MSI) kann die Indikationsstellung für eine Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren unterstützen (siehe 9.4.1 Testung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI)). Derzeit liegt hierfür keine Zulassung vor.

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.

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.

MANAGEMENT OF NON-RESECTABLE LOCALLY RECURRENT DISEASE AND METASTATIC DISEASE

- What is the impact of different liver directed therapies in patients with incurable metastatic colorectal cancer?

THE ROLE OF SYSTEMIC THERAPIES IN NON-RESECTABLE METASTATIC DISEASE

- No clinical questions answered by systematic review for systemic therapies chapter.

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:

- cut-off date of 31 August 2016.

LoE/ GOR

NHMRC APPROVED RECOMMENDATION TYPES AND DEFINITIONS	
TYPE OF RECOMMENDATION	DEFINITION
Evidence-based recommendation	A recommendation formulated after a systematic review of the evidence, indicating supporting references
Consensus-based recommendation	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
Practice point	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
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	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.

Sonstige methodische Hinweise

- Last updated: January 2018

Molecular pathology and biomarkers – implications for systemic therapy

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.

Referenzen:

- Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009 Aug 18;101(4):715-21 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>
- Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Yamauchi M, Nishihara R, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013 Aug 7;105(15):1151-6 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23878352>.
- Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, 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 Jun 18;377(9783):2103-14 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>.
- Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011 Oct 15;117(20):4623-32 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21456008>.
- Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014 Oct 15;20(20):5322-30 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139339>.
- Yuan ZX, Wang XY, Qin QY, Chen DF, Zhong QH, Wang L, et al. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(6):e65995 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776587>.
- Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015 Mar;51(5):587-94 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673558>.
- Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, 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 Jun 9;112(12):1888-94 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989278>.
- Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, Hamid O. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015 Sep 21 [cited 2015 Sep 21];33(34):4023-4031. Abstract available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669588/>.
- Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov* 2012 Mar;2(3):227-35 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448344>.
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015 Aug 20;373(8):726-36 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287849>.

Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012 Jan 26;483(7387):100-3 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281684>.

R.B. Corcoran, T. André, T. Yoshino, J.C. Bendell, C.E. Atreya, J.H.M. Schellens, M.P. Ducreux, A. McRee, S. Siena, G. Middleton, M. Gordon, Y. Humblet, K. Muro, E. Elez, R. Yaeger, R. Sidhu, M. Squires, S. Jaeger, F. Rangwala, E. Van Cutsem. Efficacy and circulating tumor DNA (ctDNA) analysis of the BRAF inhibitor dabrafenib (D), MEK inhibitor trametinib (T), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol.* 27 (suppl_6): 455O. <https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/doi/10.1093/annonc/mdw370.04/2799194/Efficacy-and-circulating-tumor-DNA-ctDNA-analysis.>; 2016.

Bettstetter M, Dechant S, Ruemmele P, Grabowski M, Keller G, Holinski-Feder E, et al. Distinction of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic microsatellite-unstable colorectal cancer through quantification of MLH1 methylation by real-time PCR. *Clin Cancer Res* 2007 Jun 1;13(11):3221-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545526>.

Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espín E, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005 Jun 2;24(24):3995-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15782118>.

Loughrey MB, Waring PM, Tan A, Trivett M, Kovalenko S, Beshay V, et al. Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Fam Cancer* 2007;6(3):301-10 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453358>.

Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R, Berenato R, et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol* 2015 Oct;26(10):2092-7 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26153495>.

Systemic options for second-line treatment

✓ Practice point?

Patients who did not receive bevacizumab as part of first-line therapy should be considered for bevacizumab in second-line therapy, in combination with a second-line cytotoxic regimen.

✓ Practice point?

Patients who received bevacizumab as part of the first-line regimen and have RAS wild-type (BRAF wild-type) metastatic colorectal cancer should be considered for combination EGFR monoclonal antibodies with FOLFIRI/irinotecan.

✓ Practice point?

Patients who received a first-line oxaliplatin-containing regimen should be switched to an irinotecan-containing regimen, and vice versa.

✓ Practice point?

Patients who experience disease progression during first-line 5FU monotherapy should be offered an irinotecan or oxaliplatin-containing regimen if they have adequate performance status.

Referenzen:

1 Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study.* *J Clin Oncol* 2004 Jan 15;22(2):229-37 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>.

2 Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, et al. *Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma.* *J Clin Oncol* 2008 Oct 1;26(28):4544-50 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824706>.

3 Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. *Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial.* *Lancet* 2007 Jul 14;370(9582):135-42 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630036>.

- 4 Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. *Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial.* Lancet 2007 Jul 14;370(9582):143-52 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630037>.
- 5 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment.* J Clin Oncol 2004 Apr 1;22(7):1209-14 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767>.
- 6 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. *Cetuximab for the treatment of colorectal cancer.* N Engl J Med 2007 Nov 15;357(20):2040-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>.
- 7 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, 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 May 1;25(13):1658-64 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.
- 8 Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, 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 Nov 1;28(31):4706-13 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>.
- 9 Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. *Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial.* Lancet Oncol 2013 Jul;14(8):749-59 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725851>.
- 10 Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. *EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2008 May 10;26(14):2311-9 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390971>.
- 11 Sandrine Huret, Christophe Borg, Aurelie Bertaut, Olivier Bouche, Antoine Adenis, Gael Deplanque, Eric Francois, Thierry Conroy, Francois Ghiringhelli, Gaetan Des Guetz, Jean-François Seitz, Pascal Artru, Trevor Stanbury, Marc G. Denis, Jaafar 10 Bennouna. *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.
- 12 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.* J Clin Oncol 2007 Apr 20;25(12):1539-44 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442997>.
- 13 Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. *Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol 2013 Jan;14(1):29-37 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168366>.
- 14 Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L, et al. *Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial.* Ann Oncol 2015 Apr;26(4):724-30 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600568>.
- 15 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. *Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.* J Clin Oncol 2012 Oct 1;30(28):3499-506 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>.
- 16 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, 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 May;16(5):499-508 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877855>.

Systemic options for Third-line treatment

✓ Practice point?

Patients with mCRC considering treatment in the third-line setting have limited therapeutic options and typically have reduced quality of life; therefore physicians must carefully balance any efficacy benefit associated with therapy with its toxicity profile.

✓ Practice point?

Cetuximab or panitumumab treatment should be considered in patients with RAS wild-type and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer not previously treated with these agents, taking into account the following:

- + Cetuximab and Panitumumab are equally effective as single agents.
- + Cetuximab in combination with irinotecan is more active than cetuximab alone in patients refractory to irinotecan with adequate performance status to receive combination therapy.

✓ Practice point?

If available, regorafenib or trifluridine/tipiracil can be considered for patients with metastatic colorectal cancer refractory to all standard available therapies.

✓ Practice point?

Patients receiving third-line therapy should be offered participation in clinical trials, wherever available.

✓ Practice point?

Symptom burden is often high in patients with mCRC especially as the disease progresses. Early palliative care intervention should be considered for all patients with mCRC as they can improve the quality of life of patients with cancer.

Referenzen:

- 1 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2040-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>.
- 2 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, 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 May;16(5):499-508 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877855>.
- 3 El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS. Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. *J Support Oncol* 2011 May;9(3):87-94 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702398>.
- 4 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jul 22;351(4):337-45 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.
- 5 Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007 Sep 1;110(5):980-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671985>.
- 6 Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014 May;15(6):569-79 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739896>.

7 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004 Apr 1;22(7):1209-14 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767>.

8 Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 Jun;16(6):619-29 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981818>.

9 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015 May 14;372(20):1909-19 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25970050>.

10 Matsushita S, Nitanda T, Furukawa T, Sumizawa T, Tani A, Nishimoto K, et al. The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. *Cancer Res* 1999 Apr 15;59(8):1911-6 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213500>.

11 Mayer R, Ohtsu A, Yoshino T, et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RECURSE trial. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstr 634.

Salvatore L et al., 2017 [29].

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

- The AIOM guidelines working group includes professionals from across the country with different professional skills, such as medical oncologists, surgeons, radiation oncologists and molecular biologists, which facilitated the analysis of scientific issues as well as different logistic and regulatory aspects in different regions.
- 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.
- The guidelines were revised by several opinion leaders in CRC and by different scientific societies
- The final report, including the accepted recommendations of the reviewers, was eventually published online on the AIOM website.
- 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

Table 2 Evidence levels according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network		Table 3 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

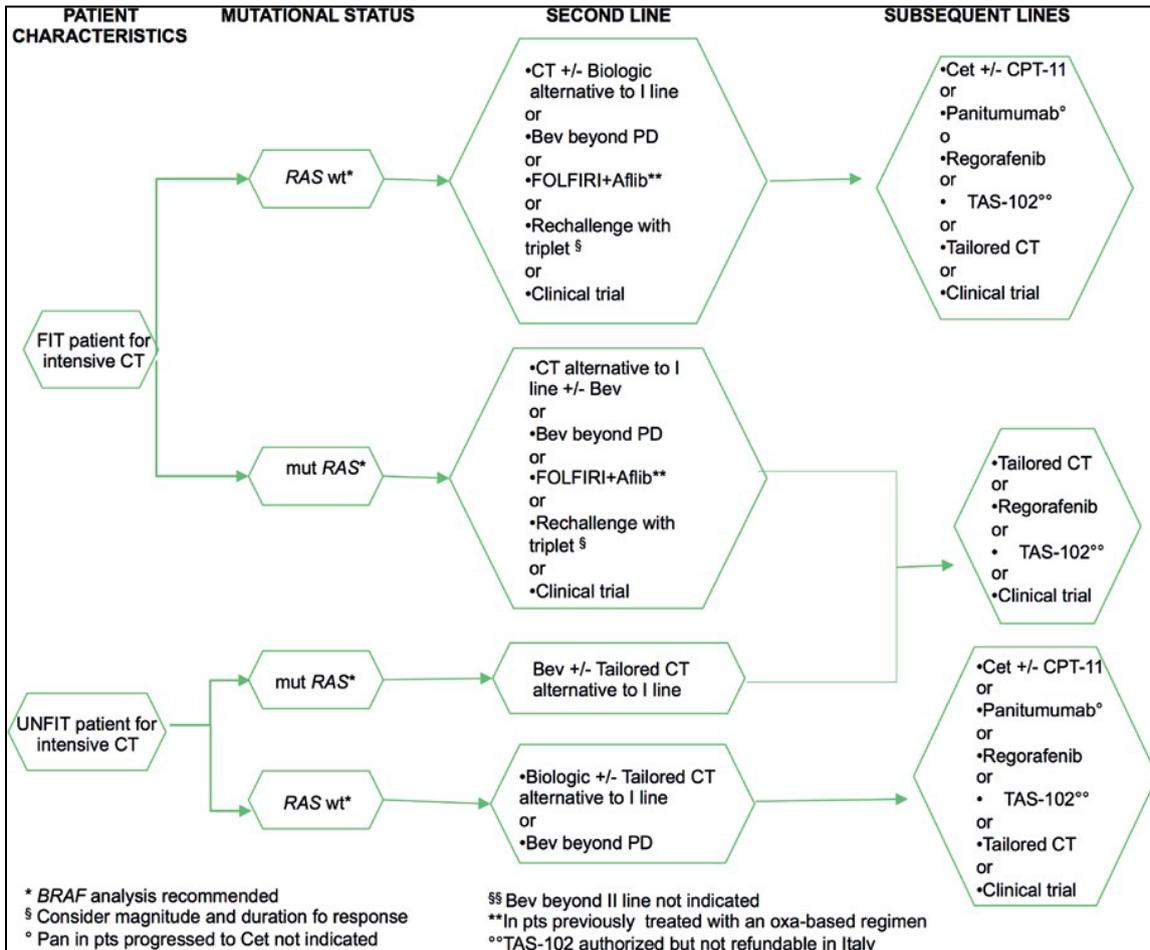


Figure 1 Algorithms for the management of metastatic colorectal cancer, subsequent lines. 5-FU, 5-fluorouracil; Aflib, aflibercept; Bev, bevacizumab; Cape, capecitabine; Cet, cetuximab; CT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, 5-fluorouracil+ledefolin+irinotecan; FOLFIRI, folic acid, 5-FU and irinotecan; FOLFOX, folic 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. ¹⁸	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. ^{10-15 19-22 44-50}	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. ^{10 50}	Strong for
A	Capecitabine can be used in combination with oxaliplatin. ⁵¹⁻⁵³ Capecitabine plus irinotecan, due to increased toxicity, should be used only if there are contraindications to infusional 5-fluorouracil. ^{54 55}	Strong for
A	If no contraindications, bevacizumab can be used in combination with first-line chemotherapy. ^{10-15 49 50}	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. ³⁰	Strong for
B	Bevacizumab beyond progression in combination with chemotherapy can be a treatment option. ^{28 29}	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. ^{56 57}	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. ^{19 36}	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. ^{21 23 24}	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. ³⁷	Strong for
A	In <i>RAS</i> wild-type patients, panitumumab can be used in combination with first-line FOLFOX or FOLFIRI, ^{20 22} and with second-line FOLFIRI. ³³	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. ³¹	Conditional for
B	A sequential and less toxic strategy can be considered in case of indolent disease. ^{44 45}	Conditional for
B	FOLFOXIRI plus bevacizumab should be considered as first-line treatment in <i>BRAF</i> mutated and fit patients. ⁵⁸	Strong for
B	To reduce treatment-related toxicity a 'stop-and-go' strategy or a less intensive treatment can be considered. ⁵⁹⁻⁶¹	Conditional for
B	In patients pretreated or not considered candidates for all the available drugs, regorafenib can be an option. ³⁸ TAS-102 could be a further option in this setting. ¹³⁹	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. ^{62 63}	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. ^{16 17}	Conditional for

GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; mCRC, metastatic colorectal cancer.

Referenzen:

- 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
33. 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.
37. 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.
44. 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 H, 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, Maindrault-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.

Hinweis FBMed: Ergänzende Extraktion zur Thematik des Mikrosatelliten-instabilen (MSI) oder Mismatch-Reparaturmechanismus defizienten (dMMR) kolorektalen Karzinoms

(...) 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.⁹ (...)

Referenz:

9. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.

Dervenis C et al., 2016 [8].

Hellenic Society of Medical Oncology (HeSMO)

Clinical practice guidelines for the management of metastatic colorectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Hellenic Society of Medical Oncology (HeSMO) selected an executive team on the grounds of their experience in colorectal cancer (CRC) and hepato-biliary and pancreatic malignancies which was assigned to develop a consensus statement and form guidelines on the main aspects of image staging, surgical treatment and follow up of metastatic CRC, based on the review of literature and the principles of the evidence-based medicine.

The present draft is part of a large consensus on the guidelines for the management of colorectal cancer. Guidelines on: 1) epidemiology, molecular biology, genetics, prognostic and predictive markers, hereditary forms, surveillance; 2) colon cancer care; 3) rectal cancer care; and 4) adjuvant treatment of CRC are presented elsewhere.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The methodology in setting our guidelines for the surgical management of rectal cancer has already been reported elsewhere [10]. The first round of the online Delphi voting process opened on September 29th 2013 and closed on December 6th 2013. The second round opened on January 6th 2014 and closed on January 24th 2014. In the final document, all statements are presented as recommendations of care. Even statements achieving a consensus of <80% were included. At the end of each recommendation the level of evidence (LOE) and the strength of recommendation (SOR) are mentioned, followed by the rate of voting consensus (ROVC)

Table 2 Rate of voting consensus of statements after the two voting processes

Rates of voting consensus	Statement numbers after 1st voting process	Resubmitted statement numbers	Statement numbers at the end of process
100%	24		24
90-99%	61		69
80-89%	13		15
70-79%	1	1	
60-69%	2	2	
New statements		7	
	Total: 101	Total: 10	Total: 108

LoE/GoR

Level of evidence	
I	Evidence from at least one large RCT of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted RCTs without heterogeneity
II	Small RCTs or large RCTs with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Strength of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy, but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs) optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

RCT, randomized control trial

Empfehlungen

44. Patients with: 1) co-morbidities and unfit to undergo surgery; 2) multiple, rapidly progressing, metastatic deposits; and 3) severe symptomatic metastases, are amenable to palliative treatment (LOE IV, SOR B) (ROVC: 100%)

45. Aggressive chemotherapy should be personalized and aim to reduce metastatic tumor burden to alleviate symptoms (LOE III, SOR C) (ROVC: 95%)

subsequent treatment lines

The selection of the subsequent treatment lines should be based on the type of first-line treatment, response and/or PFS to first-line treatment, patient's performance status (PS) and preferences and taking into consideration the cost of treatment. New agents such as aflibercept (in second-line treatment) or regorafenib (\geq third-line treatment) could be considered in specific patient subpopulations.

46. Aggressive treatment regimens are FOLFOXIRI (LOE II; SOR C), FOLFIRI (LOE I; SOR B) and FOLFOX (LOE I; SOR B) and could be used alone or with the addition of anti-EGFR antibodies (RAS wt) or bevacizumab (LOE II, SOR B) (ROVC: 100%)

47. Duration of induction treatment may exceed 6 months, in case of favorable response (LOE II; SOR B) (ROVC: 84%)

48. RAS mutation precludes patients from treatment with anti-EGFR antibodies at the preoperative settings (LOE II, SOR B) (ROVC: 100%)

49. Alternative regimens, in patients with progressive metastatic disease are mXELIRI+/- bevacizumab or cetuximab (RAS wt) (LOE II; SOR C), or FOLFOX + panitumumab/ cetuximab (RAS wt) (LOE II; SOR B) (ROVC: 100%)

50. For RAS wt tumors, induction treatment with FOLFIRI + cetuximab or FOLFOX + anti-EGFR antibodies appears to be more effective in terms of major tumor shrinkage and secondary resectability, than bevacizumab based combinations, for which less data are available (LOE II; SOR B) (ROVC: 89%)

51. FOLFOXIRI should be considered as a treatment option especially for patients with RAS mutant tumors (LOE II; SOR C) (ROVC: 96%)

52. **For palliation:** i) fluoropyrimidine \pm bevacizumab (sequential treatment) (LOE II; SOR B); or ii) doublets chemotherapy (LOE I; SOR A); or iii) doublets chemotherapy + anti-EGFR (RAS wt) (LOE II; SOR B) can be given (ROVC: 100%)

Alberta Health Service, 2020 [2].

Metastatic colorectal cancer.

Leitlinienorganisation/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:

- Update: PubMed and MEDLINE from 1990 forward (Year: 2020).

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	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
II	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
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

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

- Formulierungen im Text.

Recommendations

4. Standard palliative chemotherapy regimens to consider are described in Table 2.
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 cancer²⁸. 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/m² IV loading dose followed by 250 mg/m² IV weekly maintenance prolongs median overall survival from 4.8 months to 9.5 months ($p < 0.0001$, HR 0.55, CI_{95%} 0.41-0.74)^{32,33}. Panitumumab administered at 6 mg/kg IV over sixty minutes every two weeks prolongs progression-free survival^{34,35}. Panitumumab is funded for patients with *Kras* wild-type disease on the Alberta Health Services Cancer Drug Benefit Program. Refer to the [Panitumumab and Cetuximab: Toxicity Management Guidelines](#).

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. non-mutated *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 + bevacizumab¹⁵. 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 months³⁶. 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 treatments³⁷. 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 regimen³⁸.

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 metastatectomy 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-metastatectomy mortality than Irinotecan-based therapy³⁹. See Appendix: "Approach to Metastatic Colorectal Cancer."

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

Regimen	Details
FOLFIRI ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Irinotecan (180 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an IV infusion of 2,400 mg/m² 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). • 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



	<p>greater toxicity, consider CAPIRI (administers Irinotecan 200 mg/m² IV over ninety minutes followed by Capecitabine 800 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle).⁷⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • 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 FOLFIRI¹². • Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. <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"> • Gilbert's syndrome results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT_{1A1}). It delays the metabolism of <u>Irinotecan</u> and thereby increases the risk of severe toxicity.
<p>CAPOX and FOLFOX6¹²⁻¹⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CAPOX involves the administration of Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two hours) and Capecitabine 1,000 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle. • FOLFOX6 involves the administration of Oxaliplatin (100 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m² 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). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • 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 FOLFIRI¹². • Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. • For patients with persistent grade ≥ 2 peripheral neuropathy, considering holding or reducing the doses of Oxaliplatin.
<p>FOLFOXIRI¹⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of a 90 minute infusion of Irinotecan (165 mg/m²), a 120 minute infusion of Oxaliplatin (85 mg/m²), and a concomitant 120 minute infusion of Leucovorin (400 mg/m²), followed by a 48-hour continuous infusion 5-Fluorouracil (total dose 3200 mg/m²) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • FOLFOXIRI is usually reserved for patients with excellent performance status as the progression free survival and overall survival improvement associated with FOLFOXIRI and Bevacizumab in the TRIBE study were accompanied with increased toxicity¹⁵.
<p>Capecitabine¹⁶</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Capecitabine 1,250 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle. Refer to "Capecitabine: A Guide for Patient Care." • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below).



Irinotecan ¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Irinotecan (350 mg/m² IV over ninety minutes) in every three-week cycle. • Decrease the dose by 20% for patients over seventy years of age or for patients who have received prior radiotherapy to the pelvis. <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"> • Gilbert's syndrome results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT_{1A1}). It delays the metabolism of <u>Irinotecan</u> and thereby increases the risk of severe toxicity. 															
5-Fluorouracil (simplified LV5FU2)	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Leucovorin (400 mg/m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m² 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). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). 															
Raltitrexed ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Considered for patients intolerant of 5-Fluorouracil • Involves the administration of Raltitrexed IV at a dose and frequency that is based on the patient's creatinine clearance. <table border="1" data-bbox="483 909 1398 1171"> <thead> <tr> <th>Creatinine Clearance</th> <th>Dose as Percentage of 3 mg/m²</th> <th>Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 65 mL/minute</td> <td>100%</td> <td>Q3weeks</td> </tr> <tr> <td>55 to 65 mL/minute</td> <td>75%</td> <td>Q4weeks</td> </tr> <tr> <td>25 to 54 mL/minute</td> <td>% Equivalent to Creatinine Clearance</td> <td>Q4weeks</td> </tr> <tr> <td>< 25 mL/minute</td> <td>No therapy</td> <td>Not applicable</td> </tr> </tbody> </table>	Creatinine Clearance	Dose as Percentage of 3 mg/m ²	Interval	> 65 mL/minute	100%	Q3weeks	55 to 65 mL/minute	75%	Q4weeks	25 to 54 mL/minute	% Equivalent to Creatinine Clearance	Q4weeks	< 25 mL/minute	No therapy	Not applicable
Creatinine Clearance	Dose as Percentage of 3 mg/m ²	Interval														
> 65 mL/minute	100%	Q3weeks														
55 to 65 mL/minute	75%	Q4weeks														
25 to 54 mL/minute	% Equivalent to Creatinine Clearance	Q4weeks														
< 25 mL/minute	No therapy	Not applicable														
Bevacizumab ¹ 6,19-23	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab interrupts VEGF-mediated angiogenesis — a critical factor in tumor growth and progression. It is thought to decrease the interstitial pressure in tumors, to normalize tumor vasculature, and to improve the delivery of chemotherapy. • Bevacizumab is contraindicated in patients with: <ul style="list-style-type: none"> · Radiological or clinical evidence of invasion of the tumor into a major blood vessel; · Major surgical procedure or significant trauma within preceding twenty-eight days; · Major surgical procedure anticipated within forthcoming four to six weeks; 															



- Uncontrolled hypertension;
- Clinically significant cardio- or cerebro-vascular disease (e.g.: myocardial infarction or cerebrovascular accident within six months, unstable angina, congestive heart failure, use of a thrombolytic agent within six months, serious dysrhythmia);
- Inherited bleeding diathesis, coagulopathy, or esophageal varices;
- Significant proteinuria or renal dysfunction;
- Non-healing wound, ulcer, or bone fracture;
- Metastases within central nervous system or ophthalmologic abnormalities; and
- Pregnancy, lactation, or childbearing potential without effective contraception.
- If the medical oncologist feels the benefits outweigh the risks, it may be combined with chemotherapy in patients with a good performance status (ECOG ≤ 2). It can be administered over ten minutes at 5 mg/kg IV (Q2week chemotherapy schedule) or over fifteen minutes at 7.5 mg/kg IV (Q3week chemotherapy schedule).

Toxicities	Summary Incidence		Relative Risk	
	All-Grade Events	High-Grade Events	All-Grade Events	High-Grade Events
Arterial Thromboembolic Events ¹⁹	3.3%	2.0%	HR 2.08	HR 1.29
Cardiac Ischemia		1.5%		HR 2.14
Cerebrovascular Ischemia		1.2%		HR 1.37
Proteinuria ²²	—	1.0%	HR 1.40	—
Hypertension ²²	—	8.7%	—	HR 3.00
Wound Healing Complications ^{20,21,24}	4.9%	3.7%	—	—
Gastrointestinal Perforation ²⁵	—	0.9%	—	HR 2.15

- Discrepant results exist as to the risk of venous thromboembolic events^{23,26}
- It is not indicated for monotherapy and it is currently not funded by the Alberta Health Services Cancer Drug Benefit Program for treatment beyond progression.
 - Refer to the [Bevacizumab Administration Guidelines](#).

EGFR inhibitor and chemotherapy²⁷⁻²⁹

- First-line anti-EGFR therapies may include:
 - a. Cetuximab with FOLFIRI²⁷
 - b. Panitumumab with FOLFOX²⁸
 - c. Panitumumab with FOLFIRI (based on extrapolation from data in second-line treatment)²⁹

- EGFR inhibitors should not be given with bevacizumab as clinical trials with combinations of both EGFR inhibitor and bevacizumab give worse outcome^{30,31}.
- Refer to [Panitumumab and Cetuximab: Toxicity Management Guidelines](#)

10. Patients who have progressed on all standard therapy should be encouraged to participate in clinical trials.

The following trials have been conducted in patients who have progressed on or were intolerant to a fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, and an EGFR inhibitor (if KRAS/NRAS wild type):

The phase III CORRECT trial randomized 760 patients who progressed on standard therapy to best supportive care with placebo or regorafenib.³⁸ OS for patients on regorafenib was 6.4 months versus 5.0 months for the placebo arm (HR 0.77, 95% CI 0.64–0.94, $p=0.005$). PFS improved modestly but significantly (1.9 months versus 1.7 months; HR 0.49, 95% CI 0.42 – 0.58, $p<0.000001$). The most common adverse events observed in the trial were hand-foot skin reactions (17%), fatigue (10%), hypertension (7%), diarrhea (7%) and rash/desquamation (6%). Regorafenib is currently not funded by the Alberta Health Services Outpatient Cancer Drug Benefit Program.

The phase III RECURSE trial randomized 800 patients to trifluridine-tipiracil or placebo. Median OS was significantly prolonged in patients treated with trifluridine-tipiracil compared to placebo (7.1 versus 5.3 months, HR 0.68, 95% CI 0.58- 0.81; $P<0.001$), and this benefit was irrespective of prior regorafenib use. Trifluridine-tipiracil is currently not funded by the Alberta Health Services Outpatient Cancer Drug Benefit Program⁴⁰.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, Jan 2021) am 07.01.2021

#	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 Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.01.2021

#	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 ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.01.2021

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms[majr]
2	colon[ti] OR colorectal[ti] OR rectal[ti]
3	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((#5) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, Chan KKW.** A comparison of regorafenib and TAS-102 for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(2):113-120.
2. **Alberta Health Services (AHS).** Metastatic colorectal cancer [online]. 04.2020. Edmonton (CAN): AHS; 2020. [Zugriff: 08.01.2021]. (Clinical practice guideline GI-003 - Version 11). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.
3. **Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer [online]. 16.07.2020. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 08.01.2021]. URL: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Colorectal_Cancer_in_Australia.
4. **Cao M, Zhou M, Zhang J.** Comparison of efficacy and safety for patients with beyond second line treated metastatic colorectal cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Chemother* 2020:1-8.
5. **Casadei-Gardini A, Vagheggini A, Gelsomino F, Spallanzani A, Ulivi P, Orsi G, et al.** Is there an optimal choice in refractory colorectal cancer? a network meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2020;19(2):82-90.89.
6. **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>.
7. **Chen D, Wu YS, Lin H, Wang Y, Li L, Zhang T.** Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:2915-2924.
8. **Dervenis C, Xynos E, Sotiropoulos G, Gouvas N, Boukovinas I, Agalinos C, et al.** Clinical practice guidelines for the management of metastatic colorectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol* 2016;29(4):390-416.
9. **Duan KF, Wang H.** The efficacy of panitumumab in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *J buon* 2019;24(4):1457-1463.
10. **Fan Q, Lv W, Xu Y, Dong Y, Xiang Z, Wang J.** Selective vascular endothelial growth factor receptor inhibitors provide limited benefits for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2020;26(26):3171-3186.
11. **Galvano A, Incorvaia L, Badalamenti G, Rizzo S, Guarini A, Cusenza S, et al.** How to deal with second line dilemma in metastatic colorectal cancer? a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019;11(8):1189.
12. **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 1. September 2016 – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 08.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-223/2016-09-01_Geltende-Fassung_Ramucirumab_nAWG_D-216.pdf.

13. **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; 2018. [Zugriff: 08.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-258/2018-07-05_Geltende-Fassung_Trifluridin_Tipiracil_D-252.pdf.
14. **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 15. August 2013 – Aflibercept [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 08.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-61/2013-08-15_Geltende-Fassung_Aflibercept_nAWG_D-058.pdf.
15. **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: 08.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-195/2016-03-17_Geltende-Fassung_Regorafenib_D-189.pdf.
16. **Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, et al.** Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2017;49(4):359-367.
17. **He S, Hu D, Feng H, Xue Y, Jin J, Wang X.** Efficacy of immunotherapy with PD-1 inhibitor in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2020;9(18):1285-1292.
18. **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.
19. **Jiang Y, Fan H, Jiang Y, Song G, Wang F, Li X, et al.** Efficacy and safety of FOLFIRI and biotherapy versus FOLFIRI alone for metastatic colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(48):e8767.
20. **Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al.** Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis* 2017;19(2):115-122.
21. **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: 08.01.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/L_KRK_Langversion_2.1.pdf.
22. **Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, et al.** Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(1):Cd006875. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006875.pub3>.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Colorectal cancer [online]. London (GBR): NICE; 2020. [Zugriff: 08.01.2021]. (NICE guideline; Band NG151). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/>.
24. **Pei X, Liu Y, Sun L, Zhang J, Fang Y, Liao X, et al.** Outcome of molecular targeted agents plus chemotherapy for second-line therapy of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(4):e149-e156.

25. **Petrelli F, Perego G, Ghidini A, Ghidini M, Borgonovo K, Scolari C, et al.** A systematic review of salvage therapies in refractory metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2020;35(5):783-794.
26. **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.
27. **Røed Skårderud M, Polk A, Kjeldgaard Vistisen K, Larsen FO, Nielsen DL.** Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018;62:61-73.
28. **Ruan WC, Che YP, Ding L, Li HF.** Efficacy and toxicity of addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Comb Chem High Throughput Screen* 2018;21(10):718-724.
29. **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.
30. **Su GL, Wang YY, Wang JC, Liu H.** A meta-analysis comparing regorafenib with TAS-102 for treating refractory metastatic colorectal cancer. *J Int Med Res* 2020;48(7):300060520926408.
31. **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.
32. **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.
33. **Wang H, Ma B, Gao P, Song Y, Xu Q, Hu Y, et al.** Efficacy and safety of anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic colorectal cancer in first-line and second-line therapies: a meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2016;9:5405-5416.
34. **Wisselink DD, Braakhuis LFL, Gallo G, van Grevenstein WMU, van Dieren S, Kok NFM, et al.** Systematic review of published literature on oxaliplatin and mitomycin C as chemotherapeutic agents for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;142:119-129.
35. **Wulaningsih W, Wardhana A, Watkins J, Yoshuantari N, Repana D, Van Hemelrijck M.** Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone for overall survival and progression-free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(2):Cd008593. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008593.pub3>.
36. **Xiong YX, Ren L, Wang ZQ, Huang XW, Zhou YJ.** The role of angiogenesis inhibitors re-challenge in colorectal cancer previously treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(7):1489-1494.
37. **Xue WS, Men SY, Liu W, Liu RH.** A meta-analysis of safety and efficacy of regorafenib for refractory metastatic colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(40):e12635.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO