

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 B

*Erstlinienbehandlung des metastasierenden
Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR bei
Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	107
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	122
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	144
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	148
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	150
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	151
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	154
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	154
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	158
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	158
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	162
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	165
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	175
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	176
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	177

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 179

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Symptome des Kolorektalkarzinoms	20
Tabelle 3-2: Diagnostische Verfahren zur Verdachtsbestätigung und Tumorausbreitung	21
Tabelle 3-3: UICC-Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms	22
Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms.....	23
Tabelle 3-5: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für kolorektale Tumore (ICD-10 C18-C20) für Deutschland	33
Tabelle 3-6: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) in Deutschland	34
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) in Deutschland in den Jahren 2012-2016	35
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) für Deutschland für das Jahr 2021 und die kommenden fünf Jahre	37
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-10: Anzahl der neuerkrankten Patienten mit einem Kolorektalkarzinom in Deutschland.....	39
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom	39
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen	40
Tabelle 3-13: Anteil der Patienten in der GKV	40
Tabelle 3-14: Ableitung der Zielpopulation.....	42
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	107
Tabelle 3-20: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT.....	110
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	122
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	129

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	131
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	144
Tabelle 3-25: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	160
Tabelle 3-26: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	163
Tabelle 3-27: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	166
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	177

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Vereinfachte anatomische Gliederung des Dickdarms (Kolon)	17
Abbildung 3-2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2015-2016 (ICD-10 C18-C20)	24
Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus für das metastasierende Kolorektalkarzinom	28
Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für kolorektale Tumore (ICD-10 C18-C20) in Deutschland für die Jahre 2015-2016.....	34
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	38
Abbildung 3-6: Bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom in der Erstlinie eingesetzte intensive bzw. nicht-intensive Therapieschemata	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
APC	Adenomatöses Polyposis Coli
AST	Aspartat-Aminotransferase
BRAF	V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CD8	Cluster of Differentiation 8
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIMP	CpG-Island-Methylator-Phenotyp
CpG	5'-C-Phosphat-G-3'
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CT	Computertomografie / Chemotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4
dl	Deziliter
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EORTC QLQ-CR29	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates (in der EU festgelegte Stichtage)
FOLFIRI	Folinsäure + 5-FU + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-host-disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (hereditäres Kolorektalkarzinom ohne Polyposis)
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG4	humane Immunglobuline vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch
irARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
M	Metastase
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)

Abkürzung	Bedeutung
mFOLFOX6	FOLFOX6 modifiziert
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MLH1	MutL Homolog 1
mmol	Millimol
MMR	Mismatch-Reparatur
moAb	Monoclonal Antibody (monoklonaler Antikörper)
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH2	MutS Homolog 2
MSH3	MutS Homolog 3
MSH6	MutS Homolog 6
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSI-L	Microsatellite Instability - Low (niedrigfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSS	Microsatellite Instability - Stable (stabile Mikrosatelliten)
mt	Mutation
N	Node (Lymphknoten)
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next Generation Sequencing (Hochdurchsatzsequenzierung)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OMD	Oligometastatic Disease (oligometastatische Erkrankung)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PMS1	PMS1 protein homolog 1
PMS2	PMS1 protein homolog 2

Abkürzung	Bedeutung
p. o.	Per os
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
QuIP	Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie
RAS	Rat Sarcoma
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFS	Recurrence-free Survival (rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
R/R	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
STK11	Serin/Threonin-Kinase-11
SWOG	Southwest Oncology Group
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
VAS	Visuelle Analogskala
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor)
VOD	Veno-Occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
wt	Wildtyp
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 21. Januar 2021 um „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-

Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt“, erweitert (1).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet B handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (Microsatellite Instability-High, MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair, dMMR) bei Erwachsenen. Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung kommt nicht mehr in Betracht; die Patienten befinden sich im palliativen Setting.

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt eine „patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit des all-RAS Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors sowie in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität unter Auswahl von:

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab“ (2)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 24. Juni 2020 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Vorgangsnummer 2020-B-095) zur zVT für das Anwendungsgebiet „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Tumoren eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen“, statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 31. Juli 2020 festgehalten (2).

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit des all-RAS Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors sowie in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität unter Auswahl von:

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab“ (2).

Im Laufe der Vorbereitungen zur Einreichung der Indikationserweiterung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer Präzisierung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebiets von „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Tumoren eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen“, zu „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen angezeigt“. Dieses Anwendungsgebiet umfasst seit Beginn des Verfahrens alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. Der Zusatz „Erstlinienbehandlung“ stellt klar, dass die Patienten keine Vorbehandlungen für das metastasierende Stadium erhalten haben dürfen, was der Niederschrift des G-BA entspricht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung beruht die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie beim metastasierenden Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie auf der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie KEYNOTE 177. Dieses Vorgehen ist als methodisch sachgerecht anzusehen, denn:

- Die Zulassung wurde für alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 erteilt.
- In dieser Multikomparatorstudie wurde Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber der vom G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 bestimmten zVT FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie geprüft.

Die zVT gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-095 stellt den etablierten, langjährigen Standard für alle Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR dar. Das Multikomparatorendesign der Studie KEYNOTE 177 entspricht dem Versorgungsalltag in besonderer Weise:

- Patienten in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung werden mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, da aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen (3).
- Die Leitlinien empfehlen, dass allen Patienten eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten werden soll (3, 4).
- Studien im adjuvanten Bereich (Stadium II) haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) nicht wirksam ist (3).

Im Anschluss an die Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) am 10. Dezember 2020 erfolgte seitens des G-BA eine erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit einhergehend informierte der G-BA MSD mit Schreiben 2021-B-392-z vom 10. Februar 2021 über die nun formale Abgrenzung von Patienten, die nicht für eine intensive Therapie infrage kommen, durch Nennung von 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab oder Capecitabin ± Bevacizumab oder Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab oder eine Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab als zusätzliche zweckmäßige Vergleichstherapie (5).

Diese formale Abgrenzung einerseits für Patienten, die für eine intensive Therapie infrage kommen, von andererseits jenen, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen (2, 5)

ist – zumindest für Patienten mit MSI-H bzw. dMMR – vor dem Hintergrund der oben genannten, leitlinienbasierten Argumente (3, 4) nicht sinnvoll.

Vielmehr stellt die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie eine relevante, neue Therapiechance für alle Patienten im Anwendungsgebiet dar. Bisher konnte für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Substanz eine Überlegenheit gegenüber diesem Standard FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab zeigen.

Des Weiteren erläutert der G-BA in der finalen Niederschrift zur Beratung 2020-B-095, dass für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Randomisierung erfolgen. Mit der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 wird dieses Kriterium des G-BA vollumfänglich erfüllt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®), der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch 2020-B-095, dem Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 und den indikationsspezifischen Leitlinien (1-5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-095. Stand: 31. Juli 2020.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. S3-Leitlinie kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. AWMF-Registernummer 021/007OL. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
4. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. Onkopedia Leitlinien - Kolonkarzinom. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2021-B-392-z (2020-B-095). Pembrolizumab zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (MSI-H oder dMMR); Erstlinie. Stand: 10. Februar 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition/Grundlagen des Kolorektalkarzinoms

Das Kolorektalkarzinom umfasst verschiedene Lokalisationen: den rechtsseitigen bzw. aufsteigenden, queren und linksseitigen bzw. absteigenden Teil des Dickdarms (Kolon, internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [International Classification of Diseases, ICD]-10 C18), das Sigmoid (Colon sigmoideum, ICD-10 C19) und den End- bzw. Mastdarm (Rektum, ICD-10 C20) (siehe Abbildung 3-1). Ätiologie und Histologie der Karzinome in diesen Lokalisationen sind ähnlich (1, 2).

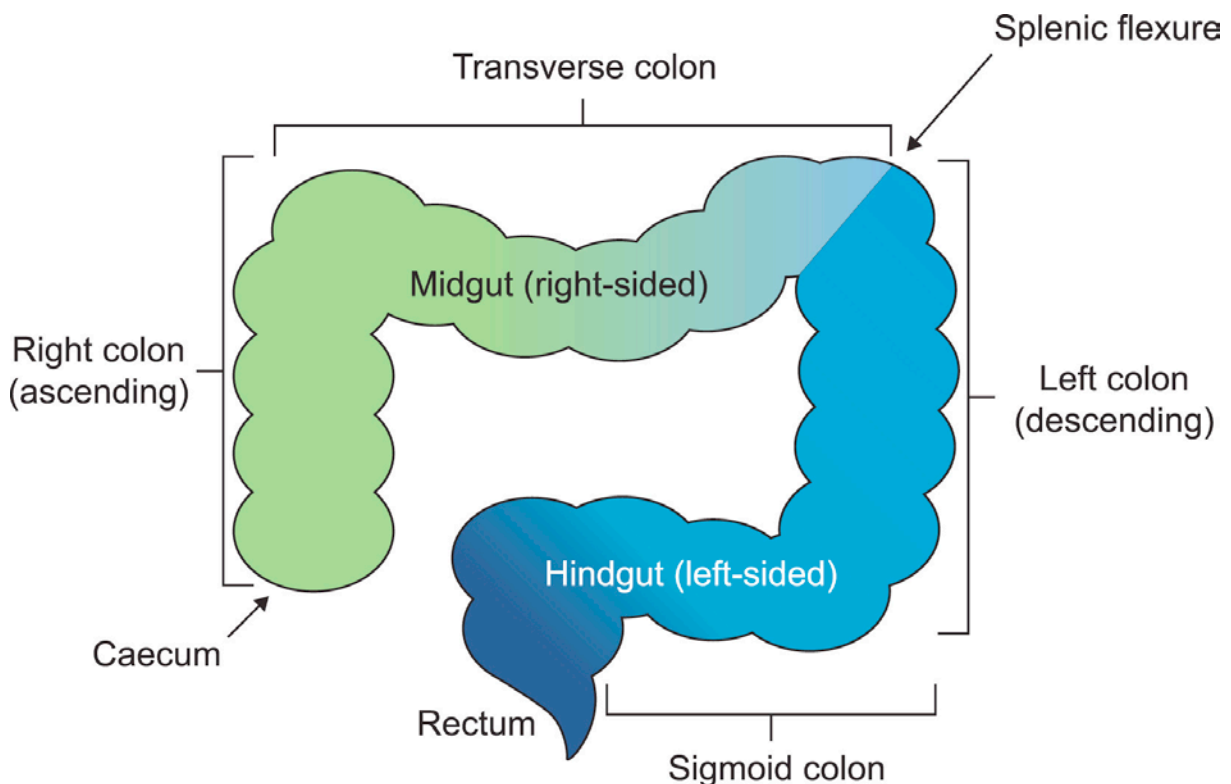


Abbildung 3-1: Vereinfachte anatomische Gliederung des Dickdarms (Kolon)

Quelle: (3)

Im Jahr 2016 erkrankten laut Robert Koch-Institut (RKI) insgesamt 58.290 Menschen an einem Kolorektalkarzinom, davon 25.990 Frauen und 32.300 Männer. Mit einem Anteil von jeweils 11,1 % bzw. 12,5 % stellte das Kolorektalkarzinom somit die zweit- bzw. dritthäufigste Krebsneuerkrankung von Frauen und Männern im Jahr 2016 dar. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 76 Jahren (Frauen) bzw. 72 Jahren (Männer) (4). Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf (4). Männer erkranken etwas häufiger als Frauen in allen Altersklassen. Ansonsten bestehen keine markanten geschlechts- oder altersspezifischen Besonderheiten.

Nach einem kurzfristigen Anstieg setzte etwa 2003 ein Rückgang der altersstandardisierten Erkrankungsraten ein, der sich zuletzt noch verstärkt hat. Außer beim aufsteigenden Kolon nimmt die Neuerkrankungsrate in allen Darmabschnitten ab. Noch deutlicher fällt bei beiden Geschlechtern mit etwa 20 % der Rückgang der altersstandardisierten Sterberaten in den letzten 10 Jahren aus. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen und Männer um 63 % bzw. 62 %. Etwa zwei Drittel der Erkrankungen werden im Kolon festgestellt (4). In Deutschland stellen Adenokarzinome die häufigste histologische Form des Kolorektalkarzinoms dar (1, 2).

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Das Kolorektalkarzinom ist biologisch heterogen. Der „klassische“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz ist molekularbiologisch mit primären Mutationen im APC-Gen und chromosomaler Instabilität assoziiert. Ein anderer Entstehungsweg, assoziiert mit genetischer Instabilität, geht über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor-(5'-C-Phosphat-G-3' [CpG])-Methylierungen und MSI (siehe hierzu den Abschnitt „Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker für die Therapieplanung des Kolorektalkarzinoms“). Daneben gibt es Mischformen. Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Kolons (1, 2).

Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Erkrankung sind Tabakkonsum und Übergewicht. Es folgen Bewegungsmangel und eine ballaststoffarme Ernährung (4). Auch ein regelmäßiger Alkoholkonsum oder der häufige Verzehr von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch, oder aber eine fettreiche und/oder gemüsearme Ernährung steigern das Risiko für eine Erkrankung (1, 2, 4, 5).

Verwandte ersten Grades von betroffenen Patienten haben ein überdurchschnittlich hohes Risiko an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken (1, 2, 4). Bei seltenen erblichen Erkrankungen besteht bereits in jüngeren Jahren ein sehr hohes Risiko zu erkranken (4). Hierzu gehören z. B. das hereditäre Kolorektalkarzinom ohne Polyposis (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC; auch bekannt als Lynch-Syndrom) mit Mutationen in den MSH2-, MLH1- oder PMS1-Genen, die (attenuierte) familiäre adenomatöse Polyposis mit Keimbahnmutationen im APC-Gen, das Peutz-Jeghers-Syndrom mit Keimbahnmutationen im STK11-Gen oder das Cowden-Syndrom mit Keimbahnmutation in den PTEN-Genen (1, 2). Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) steigern in geringerem Umfang das Erkrankungsrisiko (1, 2, 4).

Zur Risikoreduktion eines Kolorektalkarzinoms können regelmäßige körperliche Aktivitäten, Gewichtsreduktion, ein Verzicht auf Tabak- und Alkoholkonsum und eine Umstellung auf eine ballaststoffreiche Ernährung mit hohem Obst- und Gemüseanteil beitragen (5).

Klinische Symptome des Kolorektalkarzinoms

In den Frühstadien treten meist keine charakteristischen Symptome auf. Lokale Symptome infolge eines weiteren Tumorwachstums umfassen z. B. Blut im Stuhl bzw. Veränderungen in den Stuhlgewohnheiten, abdominale Beschwerden wie Schmerzen oder Krämpfe, und den Darmverschluss (Ileus). Darüber hinaus können allgemeine Symptome einer Krebserkrankung auftreten. Diese umfassen z. B. Gewichtsabnahme, Leistungsabnahme oder Symptome einer Anämie (Blässe, geringere Belastbarkeit, Tachykardie bei geringer Belastung). Weitere Symptome aufgrund von Metastasen sind Gelbsucht (Ikterus) und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung, Husten und Atemnot (Dyspnoe) bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, seltener Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasierung (siehe Tabelle 3-1) (1, 2). Daneben sind auch Veränderungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die von den Patienten selbst berichtet werden, relevant. Patientenberichtete Endpunkte werden mittels Fragebögen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Kolorektalkarzinom (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29 [EORTC QLQ-CR29]) sowie zur patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten allgemein (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 [EORTC QLQ-C30] und visuelle Analogskala [VAS] des EuroQoL-5-Dimensions [EQ-5D]-Fragebogens) abgefragt (6-10). Diese standardisierten und validierten Fragebögen sind in einer Vielzahl von Sprachen weltweit verfügbar und wurden auch in der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 verwendet.

Tabelle 3-1: Symptome des Kolorektalkarzinoms

Ursache	Symptom	Erfassung	Symptomerfassung in den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 bzw. VAS des EQ-5D ^a
Lokale Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Blut im Stuhl • Veränderungen in den Stuhlgewohnheiten • abdominelle Beschwerden (Schmerzen, Krämpfe) • Ileus 	Patientenberichtet und klinisch Patientenberichtet und klinisch Patientenberichtet und klinisch Klinisch	CR29 CR29, C30 CR29, C30
Metastasenbedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Ikterus • Leberinsuffizienz • Husten • Atemnot • Knochenschmerzen • neurologische Symptome 	Klinisch Klinisch Klinisch Patientenberichtet und klinisch Klinisch Klinisch	C30
Allgemeinsymptome	<ul style="list-style-type: none"> • ungewollte Gewichtsabnahme • Leistungsabnahme • Symptome einer Anämie (Blässe, geringere Belastbarkeit, Tachykardie bei geringer Belastung) • paraneoplastische Syndrome • Gesundheitszustand • Psychosoziale und Verhaltensaspekte 	Klinisch Patientenberichtet und klinisch Patientenberichtet und klinisch Klinisch Patientenberichtet und klinisch Patientenberichtet	C30 C30 VAS des EQ-5D C30
<p>a: Siehe Modul 4 B für eine vollständige Übersicht zu den abgefragten Symptomen und Funktionsskalen. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: visuelle Analogskala Quelle: (1, 2, 6-10)</p>			

Diagnose des Kolorektalkarzinoms

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Kolorektalkarzinoms erfolgt zuerst eine klinische bzw. bildgebende Bestätigung der Verdachtsdiagnose, gefolgt von diagnostischen Verfahren zur Identifizierung der Ausbreitung des Tumors bei bestätigtem Verdacht (siehe Tabelle 3-2). Generell stellt die Koloskopie das bevorzugte Verfahren bei der Verdachtsdiagnose dar. Im Rahmen der weiteren Therapieplanung kommen unterschiedliche bildgebende Verfahren zur Identifizierung von Fernmetastasen infrage. Diese können ggf. um Labortests ergänzt werden.

Tabelle 3-2: Diagnostische Verfahren zur Verdachtsbestätigung und Tumorausbreitung

Diagnostik	Verfahren	Beschreibung
Verdachtsdiagnostik	Digital-rektale Untersuchung	Die digital-rektale Untersuchung erlaubt eine orientierende Beurteilung der Sphinkterfunktion sowie der Tiefeninfiltration bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen und lässt damit eine gewisse Abschätzung des Sphinktererhaltes zu.
	Koloskopie mit Biopsie	Die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und sollte daher als Standardverfahren für die Diagnose eingesetzt werden.
	Rektoskopie oder Sigmoidoskopie mit Biopsie, bzw. virtuelle Koloskopie	Bei nicht durchführbarer Koloskopie.
Ausbreitungsdiagnostik	Sonografie des Abdomens	Basisuntersuchungen des präoperativen Stagings. Primär zur Klärung von Lebermetastasen.
	CT oder MRT des Abdomens	Zusätzlich empfohlen bei unklarem Befund der Sonografie des Abdomens oder des Verdachtes auf Fernmetastasen oder Infiltration von Nachbarorganen oder umgebende Strukturen.
	Röntgen-Thorax in zwei Ebenen	Basisuntersuchung des präoperativen Stagings.
	CT des Thorax	Zusätzlich empfohlen beim Verdacht auf Lungenmetastasen.
	CEA-Test	Bei etwa 30 % aller Kolorektalkarzinome ist der Tumormarker CEA zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhöht. Insbesondere in der Tumornachsorge ist dieser Tumormarker ein zuverlässiger

Diagnostik	Verfahren	Beschreibung
		Hinweis auf ein Rezidiv. Zudem ist es im Falle von Lebermetastasen ein unabhängiger Prognosefaktor.
CEA: carcinoembryonales Antigen; CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie Quelle: (1, 2, 5)		

Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms

Die Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß der Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC). Tabelle 3-3 zeigt die UICC-Stadieneinteilung in Abhängigkeit des T-, N-, und M-Status. Tabelle 3-4 zeigt die Kriterien der T-, N-, und M-Klassifikation.

Tabelle 3-3: UICC-Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1 T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2 T1	N1 N2a	M0 M0
IIIB	T1-2 T2-3 T3-4a	N2b N2a N1	M0 M0 M0
IIIC	T3-4a T4a T4b	N2b N2a N1-2	M0 M0 M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (11)			

Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms

Klassifikation	Beschreibung
T-Klassifikation	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria ^a
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4a	Tumor perforiert viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
N-Klassifikation	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
M-Klassifikation	
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten), ohne Peritonealmetastasen
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
M1c	Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastasen in anderen Organen
a: Tis liegt vor, wenn Tumorzellen in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mukosae in die Submukosa feststellbar ist. M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (11)	

Krankheitsverlauf und Prognose des Kolorektalkarzinoms

Das Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose stellt den wichtigsten prädiktiven Faktor für die Prognose dar und beeinflusst maßgeblich die Therapieentscheidung (2). In Deutschland werden ca. 48,5 % der Kolorektalkarzinome in einem Frühstadium diagnostiziert (Stadium I-II). In den restlichen Fällen liegt zum Zeitpunkt der Diagnose ein Tumor im lokal fortgeschrittenen (30 %) bzw. metastasierten Stadium (21,5 %) vor. Fortgeschrittene bzw. metastasierende Tumoren sind im Gegensatz zu Tumoren, die im Frühstadium erkannt werden, mit schlechteren Prognosen assoziiert (4). Abbildung 3-2 veranschaulicht dies anhand der relativen, d. h. der krankheitsspezifischen, 5-Jahres-Überlebensrate. So besitzen Patienten mit

einem metastasierenden Kolorektalkarzinom (Stadium IV), mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von im Schnitt 13,5 %, die ungünstigste Prognose.

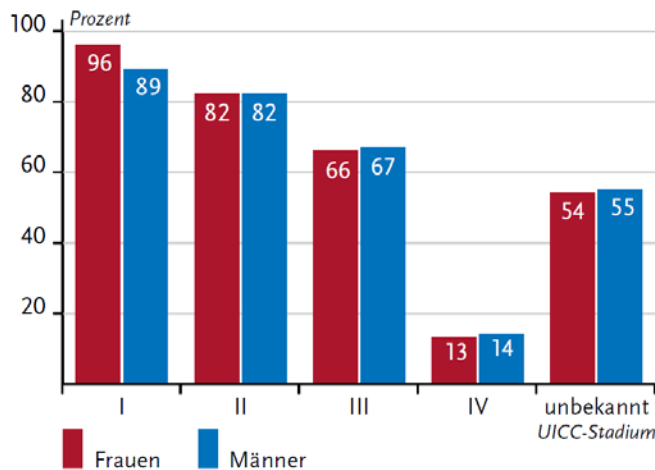


Abbildung 3-2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2015-2016 (ICD-10 C18-C20)

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme;

UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: (4)

Neben dem UICC-Stadium des Tumors gibt es zahlreiche biologische Faktoren, die einen Einfluss auf die Prognose haben, aber bisher nicht prädiktiv für den Einsatz spezifischer Therapiemaßnahmen waren. Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom, d. h. oral der Flexura coli sinistra, haben im Stadium III-IV eine ungünstigere Prognose als Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom. Rechtsseitige Karzinome zeigen häufiger eine Hypermethylierung mit dem CpG-Insel-Methylator-Phenotyp (CIMP), Hypermutationen aufgrund von MSI (siehe hierzu auch den Abschnitt „Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker für die Therapieplanung des Kolorektalkarzinoms“), und Mutationen im BRAF-Gen. In den Stadien I-II sind die prognostischen Unterschiede allerdings weniger deutlich (2).

Die Therapie des Kolorektalkarzinoms richtet sich hauptsächlich nach dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Patienten in den Stadien I-III werden mit kurativer Intention behandelt, wobei die Resektion des Tumors (ggf. in Kombination mit Strahlen- oder Strahlenchemotherapie) die Hauptbehandlungsmodalität darstellt (1, 2, 5).

Die Behandlung in Stadium IV erfolgt in den meisten Fällen palliativ, kann jedoch bei Vorliegen eines synchron hepatisch metastasierten Kolorektalkarzinoms bzw. eines hepatischen Rezidivs potenziell auch mit kurativer Therapieintention erfolgen (1, 2). Für die Therapieplanung werden hauptsächlich der Allgemeinzustand des Patienten, die Resektabilität des Tumors, die Tumorbiologie sowie die Lokalisation des Primärtumors als Entscheidungskriterien herangezogen (5). Hier rücken systemische Chemotherapien in den

Vordergrund, die ggf. um die Verabreichung zielgerichteter Therapien ergänzt werden, um in Abhängigkeit der Tumorbiologie die optimalste Wirksamkeit bei gleichzeitiger Verträglichkeit und dem besten Gesamtüberleben zu ermöglichen (5). Hierbei werden Patienten in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, weil aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen (5).

Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker für die Therapieplanung des Kolorektalkarzinoms

Bereits seit den 1990er Jahren ist bekannt, dass Defekte in einem Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturmechanismus, dem sogenannten Mismatch-Reparatur (MMR)-System, durch Replikation fehlerhafter DNA zu genetischer Instabilität in Zellen führen können (12). Das MMR-System basiert auf dem Zusammenspiel von verschiedenen Genen und deren Proteinprodukten. MMR-Proteine in eukaryotischen Zellen bestehen aus drei MutS-Homologen (MSH2, MSH3 und MSH6) und drei MutL-Homologen (MLH1, PMS1 und PMS2), wobei MSH6, MSH2, MLH1, PMS2 die entscheidenden Aufgaben zukommen (13). Kommt es aufgrund von Mutationen in diesen Genen zum Ausfall des Reparatursystems, spricht man von einer dMMR (14). Beim Kolorektalkarzinom entsteht die dMMR sowohl im Rahmen von Keimbahnmutationen in einem der MMR-Gene (HNPCC bzw. Lynch-Syndrom), als auch durch somatische Mutationen oder durch epigenetisches Silencing (methylierungsbedingter Funktionsausfall). Die Folge ist die Anhäufung von Mutationen aufgrund von Replikationsfehlern, die mit genetischer Instabilität der Zellen einhergehen kann (13, 15).

DNA-Mikrosatelliten sind besonders anfällig für Mutationen, die durch die dMMR bedingt sind. Bei DNA-Mikrosatelliten handelt es sich um einfach-repetitive DNA-Sequenzen, bestehend aus ein bis sechs Nukleotiden. Diese werden 10- bis 100-fach wiederholt, vor allem in kurzen Mono- und Dinukleotidabfolgen (13, 16, 17). Kommt es durch die dMMR zur Entstehung von Insertions- oder Deletionsmutationen innerhalb der DNA-Sequenz von Mikrosatelliten, spricht man von einer MSI. Der Funktionsverlust bereits eines der MMR-Proteine führt zu einer MSI. Solch eine MSI kann die Zellen zur weiteren Entartung prädisponieren. Je nach Anzahl der längenveränderten Mikrosatelliten-Loci wird zwischen einer hochfrequenten MSI (MSI-H), einer niederfrequenten MSI (Microsatellite Instability - Low, MSI-L) oder stabilem Mikrosatellitenstatus (Microsatellite Instability - Stable, MSS) unterschieden, wobei MSI-L und MSS beim Kolorektalkarzinom gleichzusetzen sind (98 % Konkordanz) (12, 13, 18, 19). Eine MSI-H ist in ca. 15-20 % aller Kolorektalkarzinome nachweisbar, allerdings nur in 3-5 % aller metastasierenden Kolorektalkarzinome, und ist in letzterem Fall mit einer ungünstigen Prognose und schlechtem Ansprechen auf 5-FU-basierte Chemotherapie-Regime wie FOLFOX oder FOLFIRI assoziiert (20-27).

Längenveränderte, instabile Mikrosatelliten, die sich in proteinkodierenden DNA-Regionen befinden, führen bei der Proteinbiosynthese zu Verschiebungen des Leserasters (Frameshift). Infolgedessen werden „veränderte“ Proteine (sogenannte Neoantigene) produziert. Die MSI-H

bedingt eine erhöhte Immunogenität des Tumors. Diese ist gekennzeichnet durch eine hohe Last an Neoepitopen, ein hohes Aufkommen von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und hochregulierten Immun-Checkpoint-Wegen (z. B. Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4 [CTLA-4], Programmed Cell Death 1 [PD-1]/Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1]). Die dMMR bzw. die MSI-H stellen beim Kolorektalkarzinom somit einen sehr wichtigen prädiktiven Biomarker für die Erkennung einer möglichen Krebsdisposition, der Schätzung der Krankheitsprognose als auch für das therapeutische Ansprechen auf eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab dar (23, 28-32).

Heutzutage kommt der Testung von dMMR/MSI-H demnach eine erhebliche klinisch-therapeutische Relevanz zu (12, 13). Seitens der deutschen Pathologen und auch größtenteils seitens der behandelnden Onkologen wird eine sogenannte Upfront- oder Reflextestung bei Erstdiagnose empfohlen. Dieser Testzeitpunkt hat den Vorteil, dass das Ergebnis für eine statthafte MSI-H bereits bei der ersten Besprechung des Patienten im Tumorboard vorliegt und entsprechende Therapiestrategien gewählt werden können. Die Upfronttestung ist beim Kolorektalkarzinom uneingeschränkt möglich, da diese Tumoren eine sehr geringe Heterogenität bezüglich MSI aufweisen. Im Hinblick auf Tumorstadium sowie Verwendung von Primarius oder Metastase sind folglich keine abweichenden Ergebnisse zu erwarten (13, 33).

Testung auf dMMR und MSI-H

In Deutschland werden derzeit drei unterschiedliche Testmethoden zum Nachweis einer MSI-H eingesetzt: Immunhistochemie (IHC), Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) und Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) (13). Als Mittel der Wahl gilt der indirekte Nachweis mittels IHC. Eine direkte MSI-Analyse mittels PCR wird durchgeführt, wenn der IHC-Befund nicht eindeutig sein sollte. Bei einer Diskordanz zwischen IHC und PCR kann eine NGS herangezogen werden (13, 34).

Bei der IHC handelt es sich um eine indirekte Testmethode zum Nachweis der dMMR mit sehr hoher Spezifität (95 %) und Sensitivität (100 %). Als Surrogat einer MSI-H wird der zugrunde liegende Funktionsverlust in einem der wesentlichen MMR-Proteine (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) in den Tumorzellkernen nachgewiesen. In einem ersten Untersuchungsschritt wird die Expression eines 2er-IHC-Markerpanel (bevorzugt PMS2 und MSH6) untersucht. Im Fall eines Expressionsverlusts wird auf MSH2 bzw. MLH1 getestet, die jeweils mit MSH6 bzw. PMS2 Heterodimere bilden (13).

Mithilfe der PCR kann eine MSI direkt anhand geeigneter Mikrosatellitenmarker (Gen-Loci) über Längenveränderungen nachgewiesen werden. Der Mikrosatellitenstatus des Tumors wird bestimmt, indem die Länge von Wiederholungen an Mikrosatellitenloci im Tumor gegenüber Keimbahn-DNA im gesunden Gewebe (z. B. Mukosa) des Patienten verglichen wird. Aktuell stellen das validierte und standardisierte National Cancer Institute (NCI)-Bethesda-Panel (bestehend aus den Mikrosatellitenmarkern BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 und D17S250 als Referenzpanel) und ein weiteres MSI-System (das BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 und MONO-27 als MSI-Marker sowie Penta-C und Penta-D als Marker zur Probenunterscheidung

enthält), die am häufigsten verwendeten Systeme dar. Der Schwellenwert für eine MSI-H liegt bei zwei instabilen Markern, für eine MSI-L bei einem instabilen Marker. Bei jeglichem Fehlen einer Instabilität wird der Tumor als MSS klassifiziert. Im Falle eines MSI-L-Befundes können zur vollständigen Absicherung noch zusätzliche Marker als alternative Loci unter Verwendung derselben Schwellenwerte untersucht werden (13, 16).

In Deutschland sind derzeit gut 70 pathologische Zentren für die IHC-Testung und gut 40 Zentren für die PCR-Testung durch die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) GmbH zertifiziert (35).

Als weitere direkte MSI-Analyse steht zudem die Testung mittels NGS zur Verfügung. Diese wird bislang jedoch nur in spezialisierten Zentren angewendet und ist noch nicht in gleichem Maße standardisiert und qualitätsgesichert durchführbar wie die IHC und PCR (13). Die Zahl der untersuchten Mikrosatellitenloci reicht von wenigen einzelnen Markern bis zu mehreren Tausend. Die Detektion instabiler Mikrosatellitenloci beruht auf der Quantifizierung der als unterschiedlich lang detektierten (sequenzierten) Wiederholungssequenzen („Repeats“) und einer statistischen Auswertung, meist im Vergleich mit einer Normalkontrolle, die entweder experimentell mitgeführt oder als bestehender Datensatz eingesetzt wird (13).

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst alle erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie (36). Die Behandlung der Patienten erfolgt mit palliativer Therapieintention. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt (37), dass aber aufgrund der Erstliniensituation regelhaft das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien ausgeschöpft wird (5).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie des Kolorektalkarzinoms

Im metastasierenden Stadium ist die Prognose von Patienten mit einem Kolorektalkarzinom mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 13,5 % ungünstig (4). Der Therapieanspruch ist hauptsächlich palliativ. In der Folge werden die derzeit verfügbaren Therapiemodalitäten des metastasierenden Kolorektalkarzinoms kurz erläutert.

Um im metastasierenden Therapiesetting die Wahl der optimalen Erstlinientherapie zu ermöglichen, kann ein Entscheidungsalgorithmus angeboten werden, der die Patienten definierten Behandlungsgruppen zuordnet. Es können drei Entscheidungsebenen voneinander unterschieden werden:

- Krankheitsausdehnung inklusive Lokalisation (therapeutische Optionen beinhalten Fragen nach Resektabilität oder lokoregionäre Intervention)
- Molekularbiologie des Tumors (Definition der optimalen gezielten Therapie)
- Allgemeinzustand (Tolerabilität einer intensiven Therapie) (5)

Grundsätzlich sollen Patienten Zugang zu der effektivsten und noch tolerablen Therapie haben. Im klinischen Alltag ist bei der Planung systemischer Therapien für fast alle Patienten eine intensive Therapie mit Zweifach- oder Dreifachregimen vorgesehen. Eine Bestimmung des (all-)RAS- und BRAF-Status sollte vor Einleitung der Erstlinientherapie erfolgen, um die Wahl der Therapie zu erleichtern. Auch bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus > 2) kann nach Abschätzung aller Risiken eine intensivisierte Tumorthherapie primär zum Einsatz kommen, wenn der schlechte Allgemeinzustand vorrangig durch die Tumorerkrankung bedingt ist. (5). Abbildung 3-3 stellt den Therapiealgorithmus im Stadium IV dar.

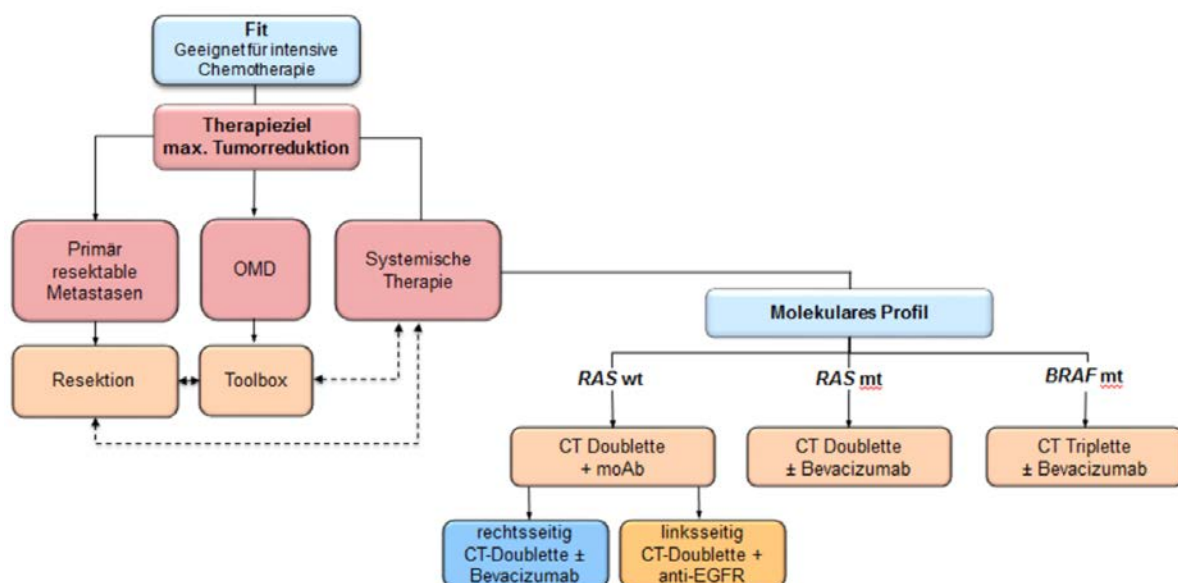


Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus für das metastasierende Kolorektalkarzinom

BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; CT: Chemotherapie; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; moAb: monoklonaler Antikörper; mt: Mutation; OMD: oligometastatische Erkrankung; wt: Wildtyp; RAS: Rat Sarcoma

Quelle: Modifiziert nach (5)

Bei resektabler Metastasierung und günstigen prognostischen Kriterien sollte eine Resektion angeboten werden; bei resektabler Erkrankung mit ungünstigen prognostischen Kriterien sollte

wiederum eine systemische Therapie angeboten werden. Nichtsdestotrotz sollte im Rahmen dieser die Resektabilität in regelmäßigen Abständen erneut beurteilt werden (z. B. alle 8 Wochen) (5).

Bei primärer Irresektabilität sollte zunächst eine systemische Tumorthherapie durchgeführt werden. Bei gutem Allgemeinzustand (ECOG-Leistungsstatus 0-1) sollte diese in Form einer intensiven Behandlung erfolgen (5). Bei Patienten, die nicht für eine intensive Therapie infrage kommen, besteht grundsätzlich das Ziel darin, die Therapiefähigkeit wieder herzustellen und einen Zustand zu erreichen, in dem auch intensivere Therapien vertragen werden (5). Ist der schlechte Allgemeinzustand vorrangig durch die Tumorerkrankung bedingt, kann gemäß Leitlinie auch bei schlechtem Performance Status (ECOG > 1) nach Abschätzung aller Risiken eine intensiviertere Tumorthherapie primär zum Einsatz kommen (5). Entsprechend der Tumor- und Patientencharakteristika sollte mit der wirksamsten Therapieoption begonnen werden. Diese umfasst i. d. R. eine Chemotherapie in Form eines Zweifach- oder Dreifachregimes (5). Auch Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, werden in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, da aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen. Studien im adjuvanten Bereich haben zudem gezeigt, dass eine Monotherapie mit einem Fluoropyrimidinanalogon bei Patienten mit nachgewiesener MSI nicht wirksam ist (38-44). Somit bleibt gemäß S3-Leitlinie für eine initiale Behandlung dieser Patienten eine dosisreduzierte Chemotherapie-Doublette (+/- Bevacizumab oder Cetuximab) (5).

Als Zweifachregime gelten in der vorliegenden Indikation Kombinationsregime mit einem Fluoropyrimidin (z. B. 5-FU und Folinsäure oder Capecitabin) plus Oxaliplatin oder Irinotecan (1, 2). Gängige Kombinationsregime umfassen z. B. FOLFOX, FOLFIRI oder Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) (5).

Als Dreifachregime gelten wiederum Kombinationsregime mit einem Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan (1, 2). Ein gängiges Regime stellt 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan (FOLFOXIRI) dar (5)

Gegebenenfalls sollte das Zweifach- oder Dreifachregime um die Gabe einer zielgerichtet-wirksamen Substanz, z. B. gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) oder gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR), ergänzt werden (1, 2, 5). Die Wahl der Therapie sollte sich in erster Linie nach den vorrangigen Therapiezielen, den molekularbiologischen Charakteristika des Tumors und der Tumorlokalisierung richten. Im Vordergrund der Therapieentscheidung steht die Frage nach der Behandlung, mit der bei akzeptabler Verträglichkeit das längste Gesamtüberleben erreicht werden kann (1, 2, 5).

Patienten, die im Rahmen einer RAS-Analytik einen RAS-Wildtyp zeigen und eine linksseitige Lokalisation des Primärtumors (Kolonkarzinom) aufweisen, sollen in der Erstlinientherapie vorrangig mit einem Zweifachregime in Kombination mit einem Anti-EGFR-Körper (z. B.

Cetuximab, Panitumumab) behandelt werden. Im Falle einer rechtsseitigen Lokalisation sollten in der Erstlinientherapie keine Anti-EGFR-Körper eingesetzt werden; in dieser Therapiesituation kann das Zweifachregime um einen Anti-VEGFR-Körper (z. B. Bevacizumab) ergänzt werden (5).

Auch beim Vorliegen einer RAS-Mutation sollte primär ein Zweifachregime verabreicht werden. Anti-EGFR-Körper zeigen hier keine Effektivität und sollten daher nicht eingesetzt werden. Das Zweifachregime kann bei Patienten mit RAS-Mutation um die Gabe von Bevacizumab ergänzt werden (5).

Bei Vorliegen einer BRAF-Mutation sollte nach Möglichkeit mit einem Dreifachregime wie FOLFOXIRI behandelt werden, ggf. ergänzt um Bevacizumab (5).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom befinden sich größtenteils in einer palliativen Therapiesituation, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist (1, 2). Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR machen nur 3-5 % aller Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom aus (21-25). Für diese äußerst kleine Gruppe an Patienten besteht jedoch ein hoher Bedarf an individualisierten Therapiemodalitäten basierend auf neuen prädiktiven Biomarkern (20). Dies wird in der Folge begründet.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zeichnen sich durch eine vergleichsweise schlechte Prognose aus, die durch die MSI-H bzw. dMMR bedingt wird. Obwohl die Ansprechrate auf eine intensive Chemotherapie nach dem FOLFOX- oder FOLFIRI-Schema bei unselektierten Patienten bei knapp 50 % liegt, ist eine Progression der Erkrankung nicht zu vermeiden; weniger als 10 % der Patienten überleben länger als zwei Jahre (45). Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR zeigen ein im Vergleich zur unselektierten Patientenpopulation ein noch ungünstigeres Ansprechen. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 betrug die objektive Ansprechrate im Vergleichsarm (Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab) 33,1 % (46). Eine Progression der Grunderkrankung ist i. d. R. mit einer Verschlechterung oder Neuauftreten von Symptomen assoziiert. Beim metastasierenden Kolorektalkarzinom beeinflusst vor allem die Lokalisation der Metastasen die Art der vorliegenden Beschwerden, die mit den lokalen Symptomen (überwiegend abdominelle Beschwerden) und unspezifischen Krebsymptomen auftreten (1, 2). Die Verlängerung der Zeit bis zur Progression stellt somit ein zentrales Therapieziel dar, da somit eine weitere Verschlechterung der Symptomatik durch das weitere Tumorwachstum hinausgezögert werden kann.

Des Weiteren charakterisieren sich die in den Leitlinien empfohlenen Chemotherapieprotokolle durch ein erhöhtes Toxizitätsprofil, das sich negativ auf den physischen Zustand und die Lebensqualität der Patienten auswirken kann. Typische schwere Nebenwirkungen einer Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema umfassen z. B. Neutropenie und Diarrhö, vor allem aber Oxaliplatin-induzierte neurosensorische Toxizitäten wie chronisch-periphere sensorische Neuropathie und kälteinduzierte Parästhesie. Eine Chemotherapie nach dem FOLFIRI-Schema charakterisiert sich oft durch schwere Neutropenie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö und Neurotoxizität (47).

Auch der Erhalt der bestehenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für die Patienten von hoher Relevanz. Während und auch nach der Therapie erfahren die Patienten i. d. R. eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In einer bevölkerungsbasierten Analyse einer bundesweiten Kohorte an Darmkrebspatienten im Saarland wurde beobachtet, dass die Lebensqualität vor allem bei jungen Patienten (Diagnose vor dem 60. Lebensjahr) schneller abnimmt (48). Eine weitere Studie, die zwischen den Jahren 2004-2007 an 23 Zentren in Norddeutschland durchgeführt wurde, gelangte zu der Erkenntnis, dass das Vorhandensein von Metastasen, neben mehrerer anderer Einflussfaktoren, sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkte und mit einer höheren Mortalität assoziiert war (49).

Im Idealfall erfüllt eine neue Therapie somit die folgenden Erwartungen: Verlängerung des progressionsfreien Überlebens; Erhalt oder gar Verbesserung der bestehenden Krankheitssymptomatik (Morbidität) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; ein akzeptables Nebenwirkungsprofil; sowie ein spezifischer Einsatz durch Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker.

Für die Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms sind, unabhängig vom MSI- bzw. dMMR-Status, bisher noch keine PD-1-Inhibitoren bzw. Immuntherapien im Allgemeinen zugelassen: Pembrolizumab wird für alle erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR der erste in Deutschland zugelassene Immun-Checkpoint-Inhibitor für die Erstlinienbehandlung sein.

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 zeigte sich die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab durch eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Hinauszögerung der Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes, sowie durch den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil (siehe auch Modul 4 B).

So zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung von allgemeinen Symptomen einer Krebserkrankung, erhoben über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö), sowie auch in der Zeit bis zur Verschlechterung von spezifischen Symptomen für das Kolorektalkarzinom, erhoben über den Fragebogen EORTC QLQ-CR29 (Blut und Schleim im Stuhl, Häufiger Stuhlgang, Bauchschmerzen, Schmerzen im Analbereich, Trockener Mund, Haarausfall, Geschmacksstörungen und Wunde Hautstellen). Darüber hinaus bewerteten jene Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, ihren Gesundheitszustand, gemessen über die EQ-5D VAS, höher als jene Patienten, die mit Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab behandelt wurden. Gleichzeitig wurde ein bisher nicht erreichter Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mitsamt Aufrechterhaltung des Globalen Gesundheitsstatus, der Rollenfunktion und der sozialen Funktion beobachtet. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken.

Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung bzw. die Verringerung von Krankheitssymptomen einen positiven Effekt der Therapie dar (siehe auch Modul 4 B).

Gleichzeitig profitierten die Patienten von einem deutlich verträglicheren Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab. Unter Pembrolizumab verlängerte sich die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, sowohl nicht-schwer (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 1-2) als auch schwer (CTCAE-Grad 3-5), und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Für die vorliegende Nutzenbewertung zum metastasierenden Kolorektalkarzinoms ist zudem hervorzuheben, dass gastrointestinale Nebenwirkungen wie bspw. Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab deutlich später auftreten. Dies ist für Patienten mit einem Kolorektalkarzinom von großer Bedeutung, da die ohnehin bereits bestehenden gastrointestinalen Symptome der Grunderkrankung (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, etc.) durch eine antitumorale Behandlung oft verschlimmert werden.

Darüber hinaus führte die Therapie mit Pembrolizumab zu einer Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens auf im Median 16,5 Monaten im Vergleich zu 8,2 Monaten unter Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab, was einer Verdopplung entspricht. Auch im Gesamtüberleben konnte ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab beobachtet werden.

Durch die Zulassung von Pembrolizumab bekommen alle Patienten im Anwendungsgebiet erstmalig die Möglichkeit eine Immuntherapie zu erhalten, die im Vergleich zu einer Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab zu einer deutlichen Verlangsamung der Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil führt. Zudem ermöglicht Pembrolizumab erstmalig eine Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker, der MSI-H bzw. dMMR (siehe auch „Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker für die Therapieplanung des Kolorektalkarzinoms“).

In der Gesamtschau stellt die Zulassung einer immunonkologischen Therapieoption mit Pembrolizumab als Monotherapie für alle erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie eine besonders relevante Therapiechance dar. Wie in Modul 4 B dargelegt ist mit Pembrolizumab als Monotherapie eine im Vergleich zur zVT wirksame und im Anwendungsgebiet sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar. Hierbei liegt eine nachhaltige und gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bisher nicht erreichte große Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens vor.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Kolorektalkarzinom umfasst drei Lokalisationen bzw. Tumorentitäten: das Kolon (ICD-10 C18), das Sigmoid (ICD-10 C19) und das Rektum (ICD-10 C20). Die in diesem Abschnitt aufgeführten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehen sich daher auf kolorektale Tumore in der Gesamtheit (ICD-10 C18-C20). Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen kolorektaler Tumore ist in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 zusammengefasst. Den umfassendsten Überblick hierzu bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (50). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 herangezogen (4).

Tabelle 3-5: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für kolorektale Tumore (ICD-10 C18-C20) für Deutschland

Maßzahl	2015		2016	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	26.744	33.002	25.990	32.297
Rohe Erkrankungsrate ^a	64,4	82,1	62,3	79,5
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	33,0	52,7	31,8	50,7
Medianes Erkrankungsalter	75	72	76	72
Sterbefälle	11.479	13.468	11.391	13.411
Rohe Sterberate ^a	27,7	33,5	27,3	33,0
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	12,1	20,3	11,8	19,8
5-Jahres-Prävalenz	93.731	116.483	91.869	114.973
Rohe Prävalenzrate ^a	225,0	287,5	219,7	282,5
a: Je 100.000 Einwohner.				
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976).				
Quelle: (4, 50)				

Tabelle 3-6: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2015-2016) ^{a, b}	52 (50-55)	51 (48-54)	39 (36-42)	36 (34-39)
Relative Überlebensrate (2015-2016) ^b	63 (60-66)	62 (58-66)	60 (55-64)	56 (52-60)

a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben.
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer).
Quelle: (4)

Beim Auftreten von kolorektalen Tumoren zeigen sich keine markanten geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen in allen Altersklassen. Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf (siehe Abbildung 3-4) (4).

Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C18–C20, Deutschland 2015–2016
je 100.000

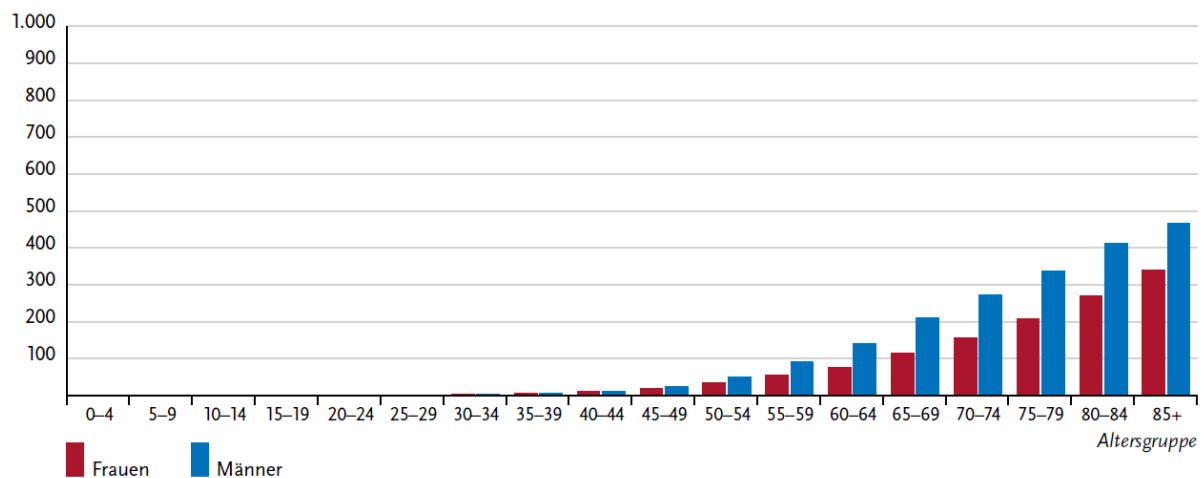


Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für kolorektale Tumore (ICD-10 C18-C20) in Deutschland für die Jahre 2015-2016

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (4)

Inzidenz - Datenbasis RKI

Im Jahr 2016 erkrankten 58.287 Personen an einem Kolorektalkarzinom (Frauen: 25.990; Männer: 32.297; siehe Tabelle 3-5). Für das Jahr 2020 prognostizierte das RKI ca. 55.400 Neuerkrankungen (Frauen: 24.100; Männer: 31.300) (4).

Prävalenz - Datenbasis RKI

Im Jahr 2016 lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Kolorektalkarzinom in Deutschland bei 206.842 (Frauen: 91.869; Männer: 114.973; siehe Tabelle 3-5) (4).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022-2026 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022-2026 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz kolorektaler Tumore der letzten fünf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) in Deutschland in den Jahren 2012-2016

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2012	weiblich	27.271	66,3	99.451	241,7
	männlich	33.598	85,5	122.369	310,7
2013	weiblich	27.222	66,1	96.933	235,2
	männlich	33.134	83,9	119.448	302,0
2014	weiblich	26.993	65,4	95.091	229,9
	männlich	32.972	83,1	117.606	295,2
2015	weiblich	26.744	64,4	93.731	225,0
	männlich	33.002	82,1	116.483	287,5
2016	weiblich	25.990	62,3	91.869	219,7
	männlich	32.297	79,5	114.973	282,5
Quelle: (50)					

Veränderung der Inzidenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2012-2016) kam es sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern zu einer leichten Abnahme der Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-7).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2022-2026 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer abnehmenden Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2017-2021 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2021-2026 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2012-2016. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = -0,97x + 67,81$; $R^2 = 0,8826$

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -1,38x + 86,96$; $R^2 = 0,9537$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2021-2026) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2021 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 54.712 Neuerkrankungen (Frauen: 24.556; Männer: 30.156; siehe Tabelle 3-8).

Veränderung der Prävalenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2012-2016) kam es sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern zu einer leichten Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz (siehe Tabelle 3-7).

Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2022-2026 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer abnehmenden Prävalenz ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2012-2016 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2021-2026 extrapoliert.. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Prävalenzrate für Frauen: $y = -5,42x + 246,56$; $R^2 = 0,9972$

Rohe Prävalenzrate für Männer: $y = -7,09x + 316,85$; $R^2 = 0,9928$

Die Prävalenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2021-2026) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2021 ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 182.664 (Frauen: 81.286; Männer: 101.378; siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) für Deutschland für das Jahr 2021 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2021	weiblich	42.257	24.556	58,1	81.286	192,4
	männlich	41.219	30.156	73,2	101.378	246,0
2022	weiblich	42.292	24.166	57,1	79.061	186,9
	männlich	41.269	29.623	71,8	98.575	238,9
2023	weiblich	42.308	23.764	56,2	76.797	181,5
	männlich	41.299	29.074	70,4	95.719	231,8
2024	weiblich	42.305	23.352	55,2	74.499	176,1
	männlich	41.310	28.512	69,0	92.815	224,7
2025	weiblich	42.283	22.930	54,2	72.169	170,7
	männlich	41.301	27.936	67,6	89.867	217,6
2026	weiblich	42.241	22.498	53,3	69.807	165,3
	männlich	41.272	27.347	66,3	86.878	210,5

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/ Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000.
Quelle: (51, 52)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab	353-588	310-516
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 3-5.

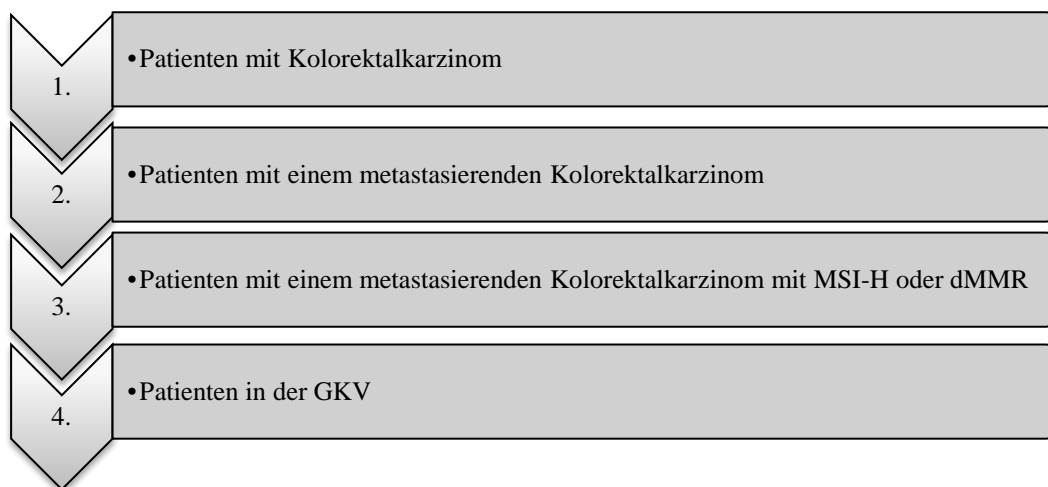


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

Schritt 1: Patienten mit Kolorektalkarzinom

Ausgehend für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2021 wird die eigens prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2021 herangezogen. Durch dieses Vorgehen ergibt sich eine Anzahl an 54.711 neuerkrankten Patienten (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der neuerkrankten Patienten mit einem Kolorektalkarzinom in Deutschland

	Inzidenz 2021 ^a		
	Männer	Frauen	Gesamt
Patienten mit einem neu diagnostizierten Kolorektalkarzinom im Jahr 2020	30.156	24.556	54.711
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung (siehe Abschnitt 3.2.3). Quelle: (52)			

Schritt 2: Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom

Ausgehend von der für das Jahr 2021 eigens prognostizierten Inzidenz werden in einem zweiten Schritt die Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom bestimmt. Zu dieser Patientengruppe gehören jene Patienten, bei denen ein Tumor im UICC-Stadium IV vorliegt, welches das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1-Status) kennzeichnet (11). Laut dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ traf dies im Diagnosejahr 2016 auf 21 % aller Frauen und 22 % aller Männer mit einem neudiagnostizierten Kolorektalkarzinom zu (4). Da die geschlechtsspezifischen Raten untereinander stark ähneln, wird ein Mittelwert von 21,5 % als Annäherung für die Berechnung dieser Patientengruppe herangezogen. Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl von 54.711 neuerkrankten Patienten ergibt sich somit eine Anzahl von insgesamt 11.763 Patienten (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom

Patientengruppe	Anteil	Gesamt
Patienten mit einem Kolorektalkarzinom des Stadiums IV bei Diagnose	21,5 %	11.763^a
a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen. Quelle: (4)		

Schritt 3: Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR

Ausgehend von der Anzahl an Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom wird in einem dritten Schritt die Anzahl an Patienten ermittelt, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen. Es liegen für den deutschen Versorgungskontext keine Daten vor, die eine Abschätzung dieses Anteils erlauben. Der Sekundärliteratur lassen sich verschiedene Angaben zum Anteil an metastasierenden Kolorektalkarzinomen mit einer MSI-H oder dMMR identifizieren. Allgemein lässt sich sagen, dass die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation einen äußerst kleinen Anteil aller Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom ausmacht (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen

Berichteter Anteil der metastasierenden Kolorektalkarzinome mit einer MSI-H oder dMMR	Referenz
3-5 %	(25)
3,6 %	(24)
4 %	(23)
5 %	(21, 22)
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität	

Für die Herleitung der Zielpopulation wird eine Spanne mit einem unteren Wert von 3 % und einem oberen Wert von 5 % analog zu den Angaben in der Sekundärliteratur gewählt, um etwaige Unsicherheiten abzubilden. Hieraus ergeben sich insgesamt 353-588 Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.

Schritt 4: Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung

Es wird von einem Anteil von 87,8 % Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (53) sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2020, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 (54) herangezogen (siehe Tabelle 3-13). Bezogen auf die in Schritt 3 ermittelte Anzahl von 353-588 Patienten in der Zielpopulation ergibt sich eine Anzahl von 310-517 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-13: Anteil der Patienten in der GKV

	2020
Gesamtbevölkerung in Deutschland^a	83.190.556
GKV-Versicherte^b	73.053.000
Anteil GKV-Versicherte	87,8 %
GKV-Patienten in der Zielpopulation	310-516^c
a: Stand: 30. September 2020. b: Stand: Juli 2020. c: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (53, 54)	

Ergänzender Schritt

Ergänzend werden die Patientenzahlen für die benannten Therapieschemata bei Patienten, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen, auf Basis der Daten des deutschlandweiten, multizentrischen Tumorregisters Kolorektalkarzinom beim metastasierendem Kolorektalkarzinom in der Erstlinie abgeschätzt. Zieht man nur die vom G-BA als zusätzliche zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Therapieschemata heran – also 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab oder Capecitabin ± Bevacizumab oder Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) ± Bevacizumab oder Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab –, dann ist von einem Anteil von $202 / 1718 = 11,8 \%$ der Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie auszugehen, die nicht mit einer intensiven Therapie behandelt werden. Zieht man alle angewandten Schemata heran, liegt der Anteil bei $236 / 1805 = 13,1 \%$ (Abbildung 3-6) (55).

Tabelle 2: Top 10 Schemata
palliative Erstlinie - intensive Chemotherapie

	Patienten n [%]
FOLFIRI+BEV	383 [21,9]
FOLFOX+BEV	317 [18,2]
FOLFOX	232 [13,3]
FOLFIRI+CET	168 [9,6]
FOLFOX+PAN	128 [7,3]
FOLFIRI	124 [7,1]
FOLFOX+CET	73 [4,2]
FOLFIRI+PAN	67 [3,8]
FOLFOXIRI+BEV	53 [3,0]
CAP+OX+BEV	24 [1,4]
Gesamt	1569

Tabelle 3: Top 10 Schemata
palliative Erstlinie - nicht-intensive Chemotherapie

	Patienten n [%]
5-FU+BEV	80 [32,3]
CAP+BEV	56 [22,6]
5-FU	33 [13,3]
CAP	33 [13,3]
5-FU+CET	12 [4,8]
PAN	6 [2,4]
IRI+CET	5 [2,0]
5-FU+PAN	5 [2,0]
IRI+BEV	3 [1,2]
OX+BEV	3 [1,2]
Gesamt	236

Abbildung 3-6: Bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom in der Erstlinie eingesetzte intensive bzw. nicht-intensive Therapieschemata

5-FU: 5-Fluorouracil; BEV: Bevacizumab; CAP: Capecitabin; CET: Cetuximab; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; IRI: Irinotecan; OX: Oxaliplatin; PAN: Panitumumab

Quelle: (55)

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-14 werden, ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Kolorektalkarzinom und der unter 2. bis . ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-9 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-14: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten ^a		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patienten mit einem Kolorektalkarzinom	-	54.711		(52)
2. Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom	21,5 %	11.763		(4)
3. Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom und einer MSI-H oder dMMR	3-5 %	353	588	(21-25)
4. Patienten in der GKV	87,8 %	310	516	(53, 54)
<i>Ergänzender Schritt^b</i>	11,8 % - 13,1 %	37	68	(55)

a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen.
b: Patienten, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen.
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität.
Quelle: (52, 55)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	310-516 ^a
<p><i>a: Hiervon 37-68 Patienten, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen (55).</i></p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen, konnte in der Erstlinientherapie, im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Gesamtschau festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 B dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie (5) und der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (1, 2), Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs, der Prognose von Kolorektalkarzinomen wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (4).

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (50). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung (absolute und relative Überlebensrate, mittleres Erkrankungsalter) wurde zudem die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 herangezogen (4). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021-2026 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (51).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des RKI (4), sowie Daten aus der Sekundärliteratur entnommen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (53) herangezogen, sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland (54).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinien - Rektumkarzinom. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
2. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. Onkopedia Leitlinien - Kolonkarzinom. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
3. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017;84:69-80.
4. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. S3-Leitlinie kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. AWMF-Registernummer 021/007OL. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
6. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
7. Arraras JI, Suarez J, Arias de la Vega F, Vera R, Asin G, Arrazubi V, et al. The EORTC Quality of Life questionnaire for patients with colorectal cancer: EORTC QLQ-CR29 validation study for Spanish patients. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(1):50-6.
8. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. 1997;6(2):103-8.
9. Stiggelbout AM, Kunneman M, Baas-Thijssen MC, Neijenhuis PA, Loo AK, Jagers S, et al. The EORTC QLQ-CR29 quality of life questionnaire for colorectal cancer: validation of the Dutch version. *Qual Life Res*. 2016;25(7):1853-8.
10. Whistance RN, Conroy T, Chie W, Costantini A, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45(17):3017-26.
11. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation Kolorektalkarzinom. In: Wittekind C (Hrsg.). TNM-Klassifikation maligner Tumoren 7 Auflage. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
12. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(11):735-45.

13. Dietmaier W, Buttner R, Ruschoff J. Mikrosatelliteninstabilität: Aktueller Überblick über Methoden und Anwendungen. *Pathologe*. 2019;40(3):313-27.
14. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1506-12.
15. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):813-20.
16. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol*. 2015;47(4):1189-202.
17. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int*. 2020;20:16.
18. Hatch SB, Lightfoot HM, Jr., Garwacki CP, Moore DT, Calvo BF, Woosley JT, et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res*. 2005;11(6):2180-7.
19. Cicek MS, Lindor NM, Gallinger S, Bapat B, Hopper JL, Jenkins MA, et al. Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among population- and clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. *J Mol Diagn*. 2011;13(3):271-81.
20. Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer*. 2016;15(3):405-12.
21. Ali SM, Gay LM, Elvin JA, Vergilio J-A, Ramkissoon SH, Suh J, et al. MSI-high and MSI-stable colorectal carcinomas (CRC): A comprehensive genomic profiling (CGP) study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):3574-.
22. Stein A, Folprecht G. Immunotherapy of Colon Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(5):282-5.
23. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalapour S, Karin M. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells*. 2020;9(3).
24. Kim JH, Kim C, Ahn JB, Jung MK, Beom SH, Kim JH, et al. Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer (mCRC). *Cancer Res*. 2016;76(14 Suppl).
25. Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, Parekh H, Lee JJ, Overman MJ, et al. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(11):1131-41.
26. Muller CI, Schulmann K, Reinacher-Schick A, Andre N, Arnold D, Tannapfel A, et al. Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(11):1033-9.
27. Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. *Bull Cancer*. 2017;104(1):42-51.
28. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003;138(7):560-70.
29. Kirkpatrick DT, Petes TD. Repair of DNA loops involves DNA-mismatch and nucleotide-excision repair proteins. *Nature*. 1997;387(6636):929-31.

30. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015;5(1):43-51.
31. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer.* 2012;12(4):252-64.
32. 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.
33. Welland S, De Castro T, Wirth T, Kleine M, Ringe KI, Saborowski A, et al. Best supportive care bei einer jungen Patientin mit lokal fortgeschrittenem MSI-high-Kolonkarzinom? *Z Gastroenterol.* (EFirst).
34. Lee HS, Kim WH, Kwak Y, Koh J, Bae JM, Kim KM, et al. Molecular Testing for Gastrointestinal Cancer. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(2):103-21.
35. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) GmbH. Zertifizierte Institute. 2020. Verfügbar unter: https://quip.eu/de_DE/ringversuche/zertifizierte-institute. [Zugriff am: 12.01.2021]
36. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-095. Stand: 31. Juli 2020.
38. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer.* 1998;83(4):666-72.
39. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer.* 2001;1(2):104-9.
40. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol.* 2015;26(1):126-32.
41. Merkel S, Wein A, Gunther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer.* 2001;92(6):1435-43.
42. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut.* 2002;51(1):65-9.
43. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20(19):3999-4005.
44. Thomas ML, Hewett PJ, Ruszkiewicz AR, Moore JW. Clinicopathological predictors of benefit from adjuvant chemotherapy for stage C colorectal cancer: Microsatellite unstable cases benefit. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015;11(4):343-51.
45. Maurel J, Postigo A. Prognostic and Predictive Biomarkers in Colorectal Cancer. From the Preclinical Setting to Clinical Practice. *Curr Cancer Drug Targets.* 2015;15(8):703-15.
46. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 177 (P177V01MK3475): A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). 2020.

47. Braun MS, Seymour MT. Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2011;3(1):43-52.
48. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, Singer S, Brenner H, Arndt V. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(24):3263-9.
49. Ratjen I, Schafmayer C, Enderle J, di Giuseppe R, Waniek S, Koch M, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of colorectal cancer and its association with all-cause mortality: a German cohort study. *BMC cancer.* 2018;18(1):1156.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Darm (C18-C20). 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 21.01.2021]
51. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#sprg251412>. [Zugriff am: 21.01.2021]
52. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2021.
53. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
54. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 4. Januar 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 21.01.2021]
55. Potthoff K. Therapiestandard und Versorgungsrealität bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom. Experten-Statement vom 19. März 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-24 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 2 Stunden gegeben (2).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als 2- bis 6-stündige i. v. Infusion gegeben (3).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
FOLFOX + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolonkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 2 Stunden gegeben (2).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als 2- bis 6-stündige i. v. Infusion gegeben (3).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Cetuximab:</u> 7-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1 x in der Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus mit 400 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 120 Minuten gegeben, anschließend wöchentlich mit 250 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 60 Minuten (4).	52,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
FOLFOX + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 2 Stunden gegeben (2).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als 2- bis 6-stündige i. v. Infusion gegeben (3).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Panitumumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Panitumumab 6 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über ungefähr 60 Minuten gegeben. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden (5).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
FOLFOX + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 2 Stunden gegeben (2).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als 2- bis 6-stündige i. v. Infusion gegeben (3).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p><u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten- Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.</p> <p>Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten- Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).</p>	<p>26,1 Zyklen</p> <p>Oder: 17,4 Zyklen</p>	<p>1 Tag je Zyklus</p> <p>Oder: 1 Tag je Zyklus</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion mit derselben Applikationsdauer wie Irinotecan gegeben (2).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 180 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 30 bis 90 Minuten gegeben (7).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
FOLFIRI + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion mit derselben Applikationsdauer wie Irinotecan gegeben (2).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 180 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 30 bis 90 Minuten gegeben (7).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Cetuximab:</u> 7-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1 x in der Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus mit 400 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 120 Minuten gegeben, anschließend wöchentlich mit 250 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 60 Minuten (4).	52,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
FOLFIRI + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion mit derselben Applikationsdauer wie Irinotecan gegeben (2).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 180 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 30 bis 90 Minuten gegeben (7).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Panitumumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Panitumumab 6 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über ungefähr 60 Minuten gegeben. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden (5).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
FOLFIRI + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion mit derselben Applikationsdauer wie Irinotecan gegeben (2).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 180 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 30 bis 90 Minuten gegeben (7).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten- Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p>Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten- Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).</p>	<p>Oder: 17,4 Zyklen</p>	<p>Oder: 1 Tag je Zyklus</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ergänzende Darstellung ^a				
5-FU + Folinsäure	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 49-Tage-Zyklus: 5-FU wird 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als kontinuierliche i. v. Infusion von 2.600 mg/m ² KOF über 24 Stunden gegeben; es werden maximal 4 Zyklen durchgeführt (8).	4 Zyklen	6 Tage je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 49-Tage-Zyklus: Folinsäure wird 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als i. v. Infusion von 100 mg/m ² KOF über 30 min gegeben; es werden maximal 4 Zyklen durchgeführt (8).	4 Zyklen	6 Tage je Zyklus
5-FU + Folinsäure + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 49-Tage-Zyklus: 5-FU wird 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als kontinuierliche i. v. Infusion von 2.600 mg/m ² KOF über 24 Stunden gegeben; es werden maximal 4 Zyklen durchgeführt (8).	4 Zyklen	6 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Folinsäure:</u> 49-Tage-Zyklus: Folinsäure wird 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als i. v. Infusion von 100 mg/m ² KOF über 30 min gegeben; es werden maximal 4 Zyklen durchgeführt (8).	4 Zyklen	6 Tage je Zyklus
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p>Oder:</p> <p>21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten- Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).</p>	<p>Oder:</p> <p>17,4 Zyklen</p>	<p>Oder:</p> <p>1 Tag je Zyklus</p>
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<p>21-Tage-Zyklus: Capecitabin wird in einer Dosierung von 2.500 mg/m² KOF täglich, verteilt auf 2 Dosen à 1.250 mg/m² KOF p. o. über 14 Tage eingenommen, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (8, 9).</p>	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<p><u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin wird in einer Dosierung von 2.500 mg/m² KOF täglich, verteilt auf 2 Dosen à 1.250 mg/m² KOF p. o. über 14 Tage eingenommen, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (8, 9).</p>	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p><u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.</p>	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<p>Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).</p>	Oder: 17,4 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen als kontinuierliche i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen an Tag 1 als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 68 mg/m ² KOF (entspricht 80 % von 85 mg/m ² KOF) wird 1 x alle 2 Wochen als 2-stündige i. v. Infusion gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen als kontinuierliche i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen an Tag 1 als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 68 mg/m ² KOF (entspricht 80 % von 85 mg/m ² KOF) wird 1 x alle 2 Wochen als 2-stündige i. v. Infusion gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p>Oder:</p> <p>21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten- Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).</p>	<p>Oder:</p> <p>17,4 Zyklen</p>	<p>Oder:</p> <p>1 Tag je Zyklus</p>
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<p><u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen als kontinuierliche i. v. Infusion von 1.200 mg/m² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (8, 10).</p>	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<p><u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m² KOF wird 1 x alle 2 Wochen an Tag 1 als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (8, 10).</p>	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 144 mg/m ² KOF (entspricht 80 % von 180 mg/m ² KOF) wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 90 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen als kontinuierliche i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen an Tag 1 als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 144 mg/m ² KOF (entspricht 80 % von 180 mg/m ² KOF) wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 90 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p><u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.</p>	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<p>Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).</p>	Oder: 17,4 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Ergänzend werden die benannten Therapieschemata für Patienten dargestellt, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; p. o.: per os</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die für Oxaliplatin, Irinotecan, Cetuximab, Panitumumab, Bevacizumab und Capecitabin dargestellten Behandlungsmodi entsprechen den Empfehlungen der Fachinformationen (3-7, 9).

Den Fachinformationen zu 5-FU und Folinsäure ist zu entnehmen, dass zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms verschiedene Therapieprotokolle und Dosierungen verwendet werden, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde. Bezüglich der Anwendung 5-FU-enthaltender Protokolle in Kombination mit neueren Chemotherapeutika (z. B. Oxaliplatin, Irinotecan) wird auf die Fachliteratur verwiesen (11-13). Für die Darstellung der FOLFOX- und FOLFIRI-Schemata in Tabelle 3-16 werden für 5-FU und Folinsäure die in der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 verwendeten Therapieschemata zugrunde gelegt (2). Das in der KEYNOTE 177 gewählte FOLFIRI-Schema sowie das modifizierte FOLFOX6 (mFOLFOX6)-Schema sind gängige Therapieregime bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom. Klinische Prüfungen mit diesen Schemata werden in der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ zitiert (z. B. die Studien PEAK, FIRE-3 und Cancer and Leukemia Group B (CALGB)/Southwest Oncology Group (SWOG) 80405) (14-16). Für die ergänzende Darstellung gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 werden in Tabelle 3-16 für 5-FU und Folinsäure in der klinischen Praxis (im Falle einer Dosisreduktion) übliche Dosierungsschemata zugrunde gelegt (8, 10).

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen angezeigt. Pembrolizumab wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse

Infusion einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg als intravenöse Infusion einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (1).

Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

5-Fluorouracil

Im Rahmen der Therapieschemata mFOLFOX6 und FOLFIRI wird 5-FU gemäß Prüfplan der Studie KEYNOTE 177 an Tag 1 eines zweiwöchigen Zyklus als Bolus mit 400 mg/m² Körperoberfläche (KOF) mit nachfolgender kontinuierlicher intravenöser Infusion von 1.200 mg/m² KOF über zwei Tage an Tagen 1-2 (2.400 mg/m² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von 5-FU nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 52,2 Behandlungen pro Jahr.

Für die ergänzende Darstellung gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 wird 5-FU in Kombination mit Folinsäure in der klinischen Praxis im Rahmen eines 49-Tage-Zyklus einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als kontinuierliche i. v. Infusion von 2.600 mg/m² KOF über 24 Stunden gegeben (8). Als maximale Behandlungsdauer werden vier Zyklen angegeben (8). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 24 Behandlungen pro Jahr.

Im Rahmen eines dosisreduzierten Therapieregimes gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 wird 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin bzw. Irinotecan in der klinischen Praxis alle 2 Wochen als kontinuierliche i. v. Infusion von 1.200 mg/m² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (8, 10). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 52,2 Behandlungen pro Jahr.

Folinsäure

Im Rahmen des Therapieschemas mFOLFOX6 wird gemäß Prüfplan der Studie KEYNOTE 177 Folinsäure 400 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 eines zweiwöchigen Zyklus intravenös über zwei Stunden verabreicht (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Folinsäure nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 26,1 Behandlungen pro Jahr.

Im Rahmen des Therapieschemas FOLFIRI wird gemäß Prüfplan der Studie KEYNOTE 177 Folinsäure 400 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 eines zweiwöchigen Zyklus intravenös mit

derselben Applikationsdauer wie Irinotecan, d. h. über 30 bis 90 Minuten, verabreicht (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Folinsäure nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 26,1 Behandlungen pro Jahr.

Für die ergänzende Darstellung gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 21. Februar 2021 wird Folinsäure in Kombination mit 5-FU in der klinischen Praxis im Rahmen eines 49-Tage-Zyklus einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als kontinuierliche i. v. Infusion von 100 mg/m² KOF über 30 Minuten gegeben (8). Als maximale Behandlungsdauer werden vier Zyklen angegeben (8). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 24 Behandlungen pro Jahr.

Im Rahmen eines dosisreduzierten Therapieregimes gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 21. Februar 2021 wird Folinsäure in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin bzw. Irinotecan in der klinischen Praxis alle 2 Wochen an Tag 1 als i. v. Infusion von 400 mg/m² KOF über 30 Minuten gegeben (8, 10). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 52,2 Behandlungen pro Jahr.

Oxaliplatin

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin 85 mg/m² KOF einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden (3). Bei Patienten, bei denen eine Dosisreduktion erforderlich ist, wird die empfohlene Dosierung in der klinischen Praxis auf 80 % reduziert (10). Somit ergibt sich für diese Patienten eine Dosierung von 68 mg/m² KOF. Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krankheit oder unakzeptabler Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Oxaliplatin nicht angegeben (3). In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 26,1 Behandlungen pro Jahr.

Irinotecan

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung Irinotecan 180 mg/m² KOF einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit 5-FU und Folinsäure (7). Bei Patienten, bei denen eine Dosisreduktion erforderlich ist, wird die empfohlene Dosierung in der klinischen Praxis auf 80 % reduziert (10). Somit ergibt sich für diese Patienten eine Dosierung von 144 mg/m² KOF. Die Behandlung mit Irinotecan sollte fortgesetzt werden, bis eine objektive Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Irinotecan nicht angegeben (7). In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 26,1 Behandlungen pro Jahr.

Cetuximab

Gemäß Fachinformation wird Cetuximab bei sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg Cetuximab/m² KOF. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg Cetuximab/m² KOF verabreicht. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Cetuximab bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung fortzusetzen. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Cetuximab nicht angegeben (4). In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 52,1 Behandlungen pro Jahr.

Panitumumab

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Panitumumab 6 mg/kg Körpergewicht (KG) einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über ungefähr 60 Minuten. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden (5). In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben (5). In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 26,1 Behandlungen pro Jahr.

Bevacizumab

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene, als intravenöse Infusion applizierte Bevacizumab-Dosis entweder 5 mg/kg oder 10 mg/kg KG einmal alle zwei Wochen (14-Tage-Zyklus) oder 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg KG einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus). Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen (6). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Bevacizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 26,1 Behandlungen pro Jahr (14-Tage-Zyklus) oder 17,4 Behandlungen pro Jahr (21-Tage-Zyklus).

Capecitabin

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Capecitabin 1.250 mg/m² KOF zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m² KOF) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (9). Der Einschluss von Bevacizumab in die Kombinationstherapie hat keinen Einfluss auf die Dosis (9). Für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom wird in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 17,4 Zyklen bzw. 243,6 Behandlungstagen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1). Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,4 ^a Oder: 8,7 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 2 Stunden gegeben (2).	26,1 ^a
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als 2- bis 6-stündige i. v. Infusion gegeben (3).	26,1 ^a
FOLFOX + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	52,2 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 2 Stunden gegeben (2).	26,1 ^a
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als 2- bis 6-stündige i. v. Infusion gegeben (3).	26,1 ^a
		<u>Cetuximab:</u> 7-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1 x in der Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus mit 400 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 120 Minuten gegeben, anschließend wöchentlich mit 250 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 60 Minuten (4).	52,1 ^a
FOLFOX + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 2 Stunden gegeben (2).	26,1 ^a
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als 2- bis 6-stündige i. v. Infusion gegeben (3).	26,1 ^a
		<u>Panitumumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Panitumumab 6 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über ungefähr 60 Minuten gegeben. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden (5).	26,1 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
FOLFOX + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 2 Stunden gegeben (2).	26,1 ^a
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als 2- bis 6-stündige i. v. Infusion gegeben (3).	26,1 ^a
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.	26,1 ^a
		Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).	Oder: 17,4 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion mit derselben Applikationsdauer wie Irinotecan gegeben (2).	26,1 ^a
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 180 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 30 bis 90 Minuten gegeben (7).	26,1 ^a
FOLFIRI + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion mit derselben Applikationsdauer wie Irinotecan gegeben (2).	26,1 ^a
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 180 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 30 bis 90 Minuten gegeben (7).	26,1 ^a
		<u>Cetuximab:</u> 7-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1 x in der Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus mit 400 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 120 Minuten gegeben, anschließend wöchentlich mit 250 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 60 Minuten (4).	52,1 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
FOLFIRI + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion mit derselben Applikationsdauer wie Irinotecan gegeben (2).	26,1 ^a
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 180 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 30 bis 90 Minuten gegeben (7).	26,1 ^a
		<u>Panitumumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Panitumumab 6 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über ungefähr 60 Minuten gegeben. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden (7).	26,1 ^a
FOLFIRI + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m ² KOF mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (2).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion mit derselben Applikationsdauer wie Irinotecan gegeben (2).	26,1 ^a
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 180 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 30 bis 90 Minuten gegeben (7).	26,1 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<p><u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.</p> <p>Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).</p>	<p>26,1^a</p> <p>Oder: 17,4^a</p>
Ergänzende Darstellung ^b			
5-FU + Folinsäure	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<p><u>5-FU:</u> 49-Tage-Zyklus: 5-FU wird 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als kontinuierliche i. v. Infusion von 2.600 mg/m² KOF über 24 Stunden gegeben; es werden maximal 4 Zyklen durchgeführt (8).</p>	24
		<p><u>Folinsäure:</u> 49-Tage-Zyklus: Folinsäure wird 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als i. v. Infusion von 100 mg/m² KOF über 30 Minuten gegeben; es werden maximal 4 Zyklen durchgeführt (8).</p>	24

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
5-FU + Folinsäure + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 49-Tage-Zyklus: 5-FU wird 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als kontinuierliche i. v. Infusion von 2.600 mg/m ² KOF über 24 Stunden gegeben; es werden maximal 4 Zyklen durchgeführt (8).	24
		<u>Folinsäure:</u> 49-Tage-Zyklus: Folinsäure wird 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als i. v. Infusion von 100 mg/m ² KOF über 30 Minuten gegeben; es werden maximal 4 Zyklen durchgeführt (8).	24
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.	26,1 ^a
		Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).	Oder: 17,4 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	21-Tage-Zyklus: Capecitabin wird in einer Dosierung von 2.500 mg/m ² KOF täglich, verteilt auf 2 Dosen à 1.250 mg/m ² KOF p. o. über 14 Tage eingenommen, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (9).	243,6 ^a
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin wird in einer Dosierung von 2.500 mg/m ² KOF täglich, verteilt auf 2 Dosen à 1.250 mg/m ² KOF p. o. über 14 Tage eingenommen, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (9).	243,6 ^a
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.	26,1 ^a
		Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).	Oder: 17,4 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen als kontinuierliche i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (8, 10).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen an Tag 1 als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 ^a
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 68 mg/m ² KOF (entspricht 80 % von 85 mg/m ² KOF) wird 1 x alle 2 Wochen als 2-stündige i. v. Infusion gegeben (8, 10).	26,1 ^a
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen als kontinuierliche i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (8, 10).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen an Tag 1 als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 ^a
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 68 mg/m ² KOF (entspricht 80 % von 85 mg/m ² KOF) wird 1 x alle 2 Wochen als 2-stündige i. v. Infusion gegeben (8, 10).	26,1 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.	26,1 ^a
		Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).	Oder: 17,4 ^a
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen als kontinuierliche i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (8, 10).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen an Tag 1 als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 ^a
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 144 mg/m ² KOF (entspricht 80 % von 180 mg/m ² KOF) wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 90 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU wird alle 2 Wochen als kontinuierliche i. v. Infusion von 1.200 mg/m ² KOF an Tagen 1-2 (2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) gegeben (8, 10).	52,2 ^a
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m ² KOF wird 1 x alle 2 Wochen an Tag 1 als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 ^a
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: Irinotecan 144 mg/m ² KOF (entspricht 80 % von 180 mg/m ² KOF) wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion über 90 Minuten gegeben (8, 10).	26,1 ^a
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Bevacizumab 5 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG wird 1 x alle 2 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.	26,1 ^a
		Oder: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6).	Oder: 17,4 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>b: Ergänzend werden die benannten Therapieschemata für Patienten dargestellt, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; p. o.: per os</p>			

Mit Ausnahme der Kombinationstherapie 5-FU und Folinsäure wird für keine der genannten Therapien eine maximale Behandlungsdauer angegeben. Für die Kombinationstherapie 5-FU und Folinsäure wird eine maximale Behandlungsdauer von vier Zyklen zugrunde gelegt (8). Die Berechnungen aller anderen Therapien beziehen sich auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	21-Tage-Zyklus: 17,4 ^a Oder: 42-Tage-Zyklus: 8,7 ^a	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU</u> : 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.800 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x (1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 1.000 mg + 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 156.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	85 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 200 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.220 mg
FOLFOX + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.800 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x (1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 1.000 mg + 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 156.600 mg
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	85 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 200 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.220 mg
		<u>Cetuximab:</u> 7-Tage-Zyklus: 52,1 ^a	<u>Initialdosis:</u> 400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg <u>Erhaltungsdosis:</u> 250 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 500 mg	1 x Zyklus x (1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg) + 51,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 500 mg, Gesamtverbrauch = 52,1 Durchstechflaschen à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 26.350 mg
FOLFOX + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.800 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x (1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 1.000 mg + 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 156.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	85 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 200 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.220 mg
		<u>Panitumumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	6 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 400 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg + 26,1 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 13.050 mg
FOLFOX + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.800 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x (1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 1.000 mg + 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 156.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	85 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 200 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.220 mg
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	<u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg <u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 10 mg/kg KG; 2 Durchstechflaschen à 400 mg	<u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg <u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		Oder: 21-Tage-Zyklus: 17,4 ^a	Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 7,5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg <u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 15 mg/kg KG; 3 Durchstechflaschen à 400 mg	Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg), Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 400 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg <u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.800 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x (1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 1.000 mg + 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 156.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	180 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 9.918 mg
FOLFIRI + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.800 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x (1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 1.000 mg + 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 156.600 mg
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	180 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 9.918 mg
		<u>Cetuximab:</u> 7-Tage-Zyklus: 52,1 ^a	<u>Initialdosis:</u> 400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg <u>Erhaltungsdosis:</u> 250 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 500 mg	1 x Zyklus x (1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg) + 51,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 500 mg, Gesamtverbrauch = 52,1 Durchstechflaschen à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 26.350 mg
FOLFIRI + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.800 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x (1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 1.000 mg + 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 156.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	180 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 9.918 mg
		<u>Panitumumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	6 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 400 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg + 26,1 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 13.050 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFIRI + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.800 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x (1 Injektionsflasche à 1.000 mg + 1 Injektionsflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 1.000 mg + 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 156.600 mg
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	180 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 9.918 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<p><u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1^a</p> <p>Oder: 21-Tage-Zyklus: 17,4^a</p>	<p><u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg</p> <p><u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 10 mg/kg KG; 2 Durchstechflaschen à 400 mg</p> <p>Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 7,5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg</p>	<p><u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg</p> <p><u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg</p> <p>Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg), Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 400 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 15 mg/kg KG; 3 Durchstechflaschen à 400 mg	<u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
Ergänzende Darstellung ^b				
5-FU + Folinsäure	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 49-Tage-Zyklus: 24	2.600 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	4 Zyklen x 6 Injektionsflaschen à 5.000 mg, Gesamtverbrauch = 24 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 120.000 mg
		<u>Folinsäure:</u> 49-Tage-Zyklus: 24	100 mg/m ² KOF; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	4 Zyklen x 12 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 48 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.800 mg
5-FU + Folinsäure + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 49-Tage-Zyklus: 24	2.600 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	4 Zyklen x 6 Injektionsflaschen à 5.000 mg, Gesamtverbrauch = 24 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 120.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Folinsäure:</u> 49-Tage-Zyklus: 24	100 mg/m ² KOF; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	4 Zyklen x 12 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 48 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.800 mg
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	<u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg <u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 10 mg/kg KG; 2 Durchstechflaschen à 400 mg	<u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg <u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		Oder: 21-Tage-Zyklus: 17,4 ^a	Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 7,5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg	Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg), Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 400 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 15 mg/kg KG; 3 Durchstechflaschen à 400 mg	<u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	21-Tage-Zyklus: 243,6 ^a	1250 mg/m ² KOF (2 x täglich); 2 Tabletten à 150 mg + 4 Tabletten à 500 mg (2 x täglich)	17,4 Zyklen x (56 Tabletten à 150 mg + 112 Tabletten à 500 mg), Gesamtverbrauch = 974,4 Tabletten à 150 mg + 1948,8 Tabletten à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.120.560 mg
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	21-Tage-Zyklus: 243,6 ^a	1250 mg/m ² KOF (2 x täglich); 2 Tabletten à 150 mg + 4 Tabletten à 500 mg (2 x täglich)	17,4 Zyklen x (56 Tabletten à 150 mg + 112 Tabletten à 500 mg), Gesamtverbrauch = 974,4 Tabletten à 150 mg + 1948,8 Tabletten à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.120.560 mg
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	<u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg	<u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<p>Oder: 21-Tage-Zyklus: 17,4^a</p>	<p><u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 10 mg/kg KG; 2 Durchstechflaschen à 400 mg</p> <p>Oder:</p> <p><u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 7,5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg</p> <p><u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 15 mg/kg KG; 3 Durchstechflaschen à 400 mg</p>	<p><u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg</p> <p>Oder:</p> <p><u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg), Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 400 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg</p> <p><u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.400 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x 1 Injektionsflasche à 5.000 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 130.500 mg
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	68 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 150 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 150 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.915 mg
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.400 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x 1 Injektionsflasche à 5.000 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 130.500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	68 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 150 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 150 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.915 mg
		<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	<u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg <u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 10 mg/kg KG; 2 Durchstechflaschen à 400 mg	<u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg <u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		Oder: 21-Tage-Zyklus: 17,4 ^a	Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 7,5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg <u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 15 mg/kg KG; 3 Durchstechflaschen à 400 mg	Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg), Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 400 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg <u>15-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.400 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x 1 Injektionsflasche à 5.000 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 130.500 mg
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	144 mg/m ² KOF; 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	26,1 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 7.308 mg
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 ^a	2.400 mg/m ² KOF; 1 Injektionsflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x 1 Injektionsflasche à 5.000 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Injektionsflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 130.500 mg
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	400 mg/m ² KOF; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Irinotecan:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 ^a	144 mg/m ² KOF; 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	26,1 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 7.308 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<p><u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1^a</p> <p>Oder: 21-Tage-Zyklus: 17,4^a</p>	<p><u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg</p> <p><u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 10 mg/kg KG; 2 Durchstechflaschen à 400 mg</p> <p>Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 7,5 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg</p>	<p><u>5-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg</p> <p><u>10-mg/kg-Dosierung:</u> 26,1 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg</p> <p>Oder: <u>7,5-mg/kg-Dosierung:</u> 17,4 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 400 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg), Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 400 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			15-mg/kg-Dosierung: 15 mg/kg KG; 3 Durchstechflaschen à 400 mg	15-mg/kg-Dosierung: 17,4Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
<p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. Es wird mit gerundeten Werten gerechnet.</p> <p>b: Ergänzend werden die benannten Therapieschemata für Patienten dargestellt, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zu den Kalkulationsgrundlagen (Berechnung des Verbrauchs)

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1, 3-7, 9, 13) sowie gegebenenfalls den in der KEYNOTE 177 verwendeten Therapieschemata (2) bzw. für die ergänzend gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 (17) dargestellten Therapieschemata die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungen (8, 10) und der Anzahl der Zyklen pro Patient und Jahr.

Generell wurde für das fixdosierte Pembrolizumab der Verbrauch pro Gabe (Zyklus) mit der Anzahl der Zyklen pro Jahr multipliziert. Daraus ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand des KG oder der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (18). Die durchschnittlichen KOF wird anhand der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (19). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (18). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm und bei 179 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche KG wird bei Frauen 68,7 kg und bei Männern 85,0 kg aufgeführt (20).

Daraus ergibt sich das durchschnittliche KG von 77 kg für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Die Kalkulation der KOF O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (19):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,764620421 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,0^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,040270802 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,764620421 \text{ m}^2 + 2,040270802 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,902445612 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,90 m² für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Bei den KG-abhängig verabreichten Arzneistoffen Panitumumab und Bevacizumab werden zunächst die pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels des durchschnittlichen KG für Frauen und Männer errechnet (77 kg, siehe oben); bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneistoffen 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan, Cetuximab und Capecitabin erfolgte die Berechnung der pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF (1,90 m², siehe oben). Auf Basis dieser ermittelten Dosen werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Gaben (Zyklen) pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in mehreren Dosierungen verabreicht werden können, wurden jeweils alle möglichen Dosen berechnet und die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (pro Stück)
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,06 €	2.865,12 € (1,77 €; 170,17 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
5-FU	5-FU medac 50 mg/ml 1.000 mg Injekt.-/ Infus.- Lsg. 1 Stück: Festbetrag = 16,40 €	14,21 € (1,77 €; 0,42 €)
	5-FU medac 50 mg/ml 5.000 mg Injekt.-/ Infus.- Lsg. 1 Stück: Festbetrag = 33,75 € ^{a, b}	30,19 € (1,77 €; 1,80 €)
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 100mg Injektionslsg. 1 Stück: Festbetrag = 53,63 €	48,49 € (1,77 €; 3,37 €)
	RIBOFOLIN® 10 mg/ml Injektionslösung (5 x 800 mg) 5 Stück: Festbetrag = 1.498,78 € ^{a, b}	275,87 € (1,77 €; 117,67 €)
Oxaliplatin	MEDOXA 150 mg Trockensubstanz ohne Lösungsm. 1 Stück: Taxe-VK = 473,61 €	449,89 € (1,77 €; 21,95 €)
	medoxa® 200 mg 5 mg/ml Konz.z.Hers.e.Infus.Lsg. 1 Stück: Taxe-VK = 628,02 €	596,97 € (1,77 €; 29,28 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (pro Stück)
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 40 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 85,32 € ^{a, b}	74,14 € (1,77 € ^d ; 3,53 € ^e ; 5,88 € ^f)
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 198,02 €	172,59 € (1,77 € ^d ; 8,87 € ^e ; 14,79 € ^f)
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 573,66 €	500,69 € (1,77 € ^d ; 26,70 € ^e ; 44,50 € ^f)
Cetuximab	ERBITUX [®] 5 mg/ml Infusionslösung (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 307,23 €	289,06 € (1,77 € ^d ; 16,40 € ^e)
	ERBITUX [®] 5 mg/ml Infusionslösung (500 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 1.492,00 €	1.408,24 € (1,77 € ^d ; 81,99 € ^e)
Panitumumab	VECTIBIX [®] 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 658,01 €	620,42 € (1,77 € ^d ; 35,82 € ^e)
	VECTIBIX [®] 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung (400 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 2.566,20 €	2.421,15 € (1,77 € ^d ; 143,28 € ^e)
Bevacizumab	AYBINTIO [®] 25 mg/ml 100 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 1 Stück: Taxe-VK = 396,75 € ^b	373,63 € (1,77 € ^d ; 21,35 € ^e)
	AYBINTIO [®] 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 1 Stück: Taxe-VK = 1.553,06 € ^b	1.465,87 € (1,77 € ^d ; 85,42 € ^e)
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL 150 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 53,87 € ^g	0,41 € (1,77 € ^d ; 3,39 € ^e)
	CAPECITABIN HEXAL 500 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 151,57 € ^g	1,16 € (1,77 € ^d ; 11,12 € ^e)
<p>a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 15. Januar 2021).</p> <p>b: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 15. März 2021).</p> <p>c: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.</p> <p>d: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V.</p> <p>e: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V.</p> <p>f: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte und von 10 % des Herstellerabgabepreises.</p> <p>g: 10 % des Herstellerabgabepreises.</p> <p>h: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis;</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-19 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-19 die Kosten entsprechend der jeweiligen Stückpreise nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien gemäß finaler Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-095 am 21. Januar 2021. Die Preisabfragen zu den zusätzlich genannten Therapien gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 erfolgten am 15. März 2021. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Es wurden nur Packungen veranschlagt, bei denen der Taxe-VK dem Festbetrag entspricht. Vom Wert des Festbetrages wurden 10 % des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt gemäß Abs. 1 § 130 SGB V abgezogen.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-18) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-19) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg)	17,4 Zyklen x (2 x 2.865,12 €) = 99.706,18 €	99.706,18 €
	Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen (4 x 100 mg)	Oder: 8,7 Zyklen x (4 x 2.865,12 €) = 99.706,18 €	Oder: 99.706,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
FOLFOX (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa®)	<u>5-FU:</u> Bolus mit 400 mg/m ² KOF + Infusion von 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 1.000 mg + 1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 14,21 €+ 1 x 30,19 €) = 1.158,61 €	1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 15.580,92 € = 23.939,68 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Oxaliplatin:</u> 85 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 200 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 596,97 €) = 15.580,92 €	
FOLFOX + Cetuximab (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa® + Erbitux®)	<u>5-FU:</u> Bolus mit 400 mg/m ² KOF + Infusion von 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 1.000 mg + 1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 14,21 €+ 1 x 30,19 €) = 1.158,61 €	1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 15.580,92 €+ 74.236,48 € = 98.176,16 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Oxaliplatin:</u> 85 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 200 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 596,97 €) = 15.580,92 €	
	<u>Cetuximab:</u> <i>Initialdosis:</i> 400 mg/m ² KOF einmalig (3 x 100 mg + 1 x 500 mg) <i>Erhaltungsdosis:</i> 200 mg/m ² KOF wöchentlich (1 x 500 mg)	1 Zyklus x (3 x 289,06 €+ 1 x 1.408,24 €) + 51,1 Zyklen (1 x 1.408,24 €) = 74.236,48 €	
FOLFOX + Panitumumab (5-FU medac + Ribofolin [®] + medoxa [®] + Vectibix [®])	<u>5-FU:</u> Bolus mit 400 mg/m ² KOF + Infusion von 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 1.000 mg + 1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 14,21 €+ 1 x 30,19 €) = 1.158,61 €	1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 15.580,92 €+ 79.384,98 € = 103.324,65 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Oxaliplatin:</u> 85 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 200 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 596,97 €) = 15.580,92 €	
	<u>Panitumumab:</u> 6 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (1 x 100 mg + 1 x 400 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 620,42 €+ 1 x 2.421,15 €) = 79.384,98 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
FOLFOX + Bevacizumab (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa® + Aybintio®)	<u>5-FU:</u> Bolus mit 400 mg/m ² KOF + Infusion von 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 1.000 mg + 1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 14,21 €+ 1 x 30,19 €) = 1.158,61 €	1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 15.580,92 €+ 38.259,21 € = 62.198,88 € Oder: 1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 15.580,92 €+ 76.518,41 € = 100.458,09 € Oder: 1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 15.580,92 €+ 38.508,46 € = 62.448,14 € Oder: 1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 15.580,92 €+ 76.518,41 € = 100.458,09 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Oxaliplatin:</u> 85 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 200 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 596,97 €) = 15.580,92 €	
	<u>Bevacizumab</u> <i>14-Tage-Zyklus,</i> <i>5-mg/kg-Dosierung:</i> 5 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (1 x 400 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 1.465,87 €) = 38.259,21 €	
	<u>Oder:</u> <i>14-Tage-Zyklus,</i> <i>10-mg/kg-Dosierung:</i> 10 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (2 x 400 mg)	<u>Oder:</u> 26,1 Zyklen x (2 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	
	<u>Oder:</u> <i>21-Tage-Zyklus,</i> <i>7,5-mg/kg-Dosierung:</i> 7,5 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg + 1 x 400 mg)	<u>Oder:</u> 17,4 Zyklen x (2 x 373,63 €+ 1 x 1.465,87 €) = 38.508,46 €	
	<u>Oder:</u> <i>21-Tage-Zyklus,</i> <i>15-mg/kg-Dosierung:</i> 15 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (3 x 400 mg)	<u>Oder:</u> 17,4 Zyklen x (3 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
FOLFIRI (5-FU medac + Ribofolin® + Irinotecan HCL AqVida)	<u>5-FU:</u> Bolus mit 400 mg/m ² KOF + Infusion von 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 1.000 mg + 1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 14,21 €+ 1 x 30,19 €) = 1.158,61 €	1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 16.938,12 €+ = 25.296,88 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Irinotecan:</u> 180 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (2 x 40 mg + 1 x 300 mg)	26,1 Zyklen x (2 x 74,14 €+ 1 x 500,69 €) = 16.938,12 €	
FOLFIRI + Cetuximab (5-FU medac + Ribofolin® + Irinotecan HCL AqVida + Erbitux®)	<u>5-FU:</u> Bolus mit 400 mg/m ² KOF + Infusion von 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 1.000 mg + 1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 14,21 €+ 1 x 30,19 €) = 1.158,61 €	1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 16.938,12 €+ 74.236,48 € = 99.533,36 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Irinotecan:</u> 180 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (2 x 40 mg + 1 x 300 mg)	26,1 Zyklen x (2 x 74,14 €+ 1 x 500,69 €) = 16.938,12 €	
	<u>Cetuximab:</u> <i>Initialdosis:</i> 400 mg/m ² KOF einmalig (3 x 100 mg + 1 x 500 mg) <i>Erhaltungsdosis:</i> 200 mg/m ² KOF wöchentlich (1 x 500 mg)	1 Zyklus x (3 x 289,06 €+ 1 x 1.408,24 €) + 51,1 Zyklen (1 x 1.408,24 €) = 74.236,48 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
FOLFIRI + Panitumumab (5-FU medac + Ribofolin® + Irinotecan HCL AqVida + Vectibix®)	<u>5-FU:</u> Bolus mit 400 mg/m ² KOF + Infusion von 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 1.000 mg + 1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 14,21 €+ 1 x 30,19 €) = 1.158,61 €	1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 16.938,12 €+ 79.384,98 € = 104.681,85 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Irinotecan:</u> 180 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (2 x 40 mg + 1 x 300 mg)	26,1 Zyklen x (2 x 74,14 €+ 1 x 500,69 €) = 16.938,12 €	
	<u>Panitumumab:</u> 6 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (1 x 100 mg + 1 x 400 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 620,4 €+ 1 x 2.421,15 €) = 79.384,98 €	
FOLFIRI + Bevacizumab (5-FU medac + Ribofolin® + Irinotecan HCL AqVida + Aybintio®)	<u>5-FU:</u> Bolus mit 400 mg/m ² KOF + Infusion von 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 1.000 mg + 1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 14,21 €+ 1 x 30,19 €) = 1.158,61 €	
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Irinotecan:</u> 180 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (2 x 40 mg + 1 x 300 mg)	26,1 Zyklen x (2 x 74,14 €+ 1 x 500,69 €) = 16.938,12 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
	<u>Bevacizumab</u> 14-Tage-Zyklus, 5-mg/kg-Dosierung: 5 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (1 x 400 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 1.465,87 €) = 38.259,21 €	1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 16.938,12 €+ 38.259,21 € = 63.556,08 €
	Oder: 14-Tage-Zyklus, 10-mg/kg-Dosierung: 10 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (2 x 400 mg)	Oder: 26,1 Zyklen x (2 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	Oder: 1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 16.938,12 €+ 76.518,41 € = 101.815,29 €
	Oder: 21-Tage-Zyklus, 7,5-mg/kg-Dosierung: 7,5 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg + 1 x 400 mg)	Oder: 17,4 Zyklen x (2 x 373,63 €+ 1 x 1.465,87 €) = 38.508,46 €	Oder: 1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 16.938,12 €+ 38.508,46 € = 63.805,34 €
	Oder: 21-Tage-Zyklus, 15-mg/kg-Dosierung: 15 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (3 x 400 mg)	Oder: 17,4 Zyklen x (3 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	Oder: 1.158,61 €+ 7.200,15 €+ 16.938,12 €+ 76.518,41 € = 101.815,29 €
Ergänzende Darstellung ^a			
5-FU + Folinsäure (5-FU medac + Calciumfolinat onkovis)	<u>5-FU:</u> 2.600 mg/m ² KOF 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 (6 x 5.000 mg)	4 Zyklen x (6 x 30,19 €) = 724,44 €	724,44 €+ 2.327,52 € = 3.051,96 €
	<u>Folinsäure:</u> 100 mg/m ² KOF 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 (6 x 2 x 100 mg)	4 Zyklen x (12 x 48,49 €) = 2.327,52 €	
5-FU + Folinsäure + Bevacizumab (5-FU medac + Calciumfolinat onkovis + Aybintio [®])	<u>5-FU:</u> 2.600 mg/m ² KOF 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 (6 x 5.000 mg)	4 Zyklen x (6 x 30,19 €) = 724,44 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
	<u>Folinsäure:</u> 100 mg/m ² KOF 1 x wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 (6 x 2 x 100 mg)	4 Zyklen x (12 x 48,49 €) = 2.327,52 €	724,44 €+ 2.327,52 €+ 38.259,21 € = 41.311,17 € Oder: 724,44 €+ 2.327,52 € +76.518,41 € = 79.570,37 € Oder: 724,44 €+ 2.327,52 € +38.508,46 € = 41.560,42 € Oder: 724,44 €+ 2.327,52 € +76.518,41 € = 79.570,37 €
	<u>Bevacizumab</u> 14-Tage-Zyklus, 5-mg/kg-Dosierung: 5 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (1 x 400 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 1.465,87 €) = 38.259,21 €	
	Oder: 14-Tage-Zyklus, 10-mg/kg-Dosierung: 10 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (2 x 400 mg)	Oder: 26,1 Zyklen x (2 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	
	Oder: 21-Tage-Zyklus, 7,5-mg/kg-Dosierung: 7,5 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg + 1 x 400 mg)	Oder: 17,4 Zyklen x (2 x 373,63 €+ 1 x 1.465,87 €) = 38.508,46 €	
	Oder: 21-Tage-Zyklus, 15-mg/kg-Dosierung: 15 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (3 x 400 mg)	Oder: 17,4 Zyklen x (3 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	
Capecitabin (Capecitabin HEXAL®)	2.500 mg/m ² KOF täglich (2 Dosen à 1.250 mg/m ² KOF) über 14 Tage (2 x 2 Tabletten à 150 mg + 2 x 4 Tabletten à 500 mg)	17,4 Zyklen x (56 x 0,41 €+ 112 x 1,16 €) = 2.647,69 €	2.647,69 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
Capecitabin + Bevacizumab (Capecitabin HEXAL [®] + Aybintio [®])	2.500 mg/m ² KOF täglich (2 Dosen à 1.250 mg/m ² KOF) über 14 Tage (2 x 2 Tabletten à 150 mg + 2 x 4 Tabletten à 500 mg)	17,4 Zyklen x (56 x 0,41 €+ 112 x 1,16 €) = 2.647,69 €	2.647,69 €+ 38.259,21 € = 40.906,90 € Oder: 2.647,69 €+ 76.518,41 € = 79.166,10 € Oder: 2.647,69 €+ 38.508,46 € = 41.156,15 € Oder: 2.647,69 €+ 76.518,41 € = 79.166,10 €
	<u>Bevacizumab</u> 14-Tage-Zyklus, 5-mg/kg-Dosierung: 5 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (1 x 400 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 1.465,87 €) = 38.259,21 €	
	Oder: 14-Tage-Zyklus, 10-mg/kg-Dosierung: 10 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (2 x 400 mg)	Oder: 26,1 Zyklen x (2 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	
	Oder: 21-Tage-Zyklus, 7,5-mg/kg-Dosierung: 7,5 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg + 1 x 400 mg)	Oder: 17,4 Zyklen x (2 x 373,63 €+ 1 x 1.465,87 €) = 38.508,46 €	
	Oder: 21-Tage-Zyklus, 15-mg/kg-Dosierung: 15 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (3 x 400 mg)	Oder: 17,4 Zyklen x (3 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) (5-FU medac + Ribofolin [®] + medoxa [®])	<u>5-FU:</u> 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 30,19 €) = 787,83 €	787,83 €+ 7.200,15 €+ 11.742,13 € = 19.730,11 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Oxaliplatin:</u> 68 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 150 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 449,89 €) = 11.742,13 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) + Bevacizumab (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa® + Aybintio®)	<u>5-FU:</u> 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 30,19 €) = 787,83 €	787,83 €+ 7.200,15 €+ 11.742,13 €+ 38.259,21 € = 57.989,32 € Oder: 787,83 €+ 7.200,15 €+ 11.742,13 €+ 76.518,41 € = 96.248,53 € Oder: 787,83 €+ 7.200,15 €+ 11.742,13 €+ 38.508,46 € = 58.238,57 € Oder: 787,83 €+ 7.200,15 €+ 11.742,13 €+ 76.518,41 € = 96.248,53 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Oxaliplatin:</u> 68 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 150 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 449,89 €) = 11.742,13 €	
	<u>Bevacizumab</u> <i>14-Tage-Zyklus,</i> <i>5-mg/kg-Dosierung:</i> 5 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (1 x 400 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 1.465,87 €) = 38.259,21 €	
	<u>Oder:</u> <i>14-Tage-Zyklus,</i> <i>10-mg/kg-Dosierung:</i> 10 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (2 x 400 mg)	<u>Oder:</u> 26,1 Zyklen x (2 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	
	<u>Oder:</u> <i>21-Tage-Zyklus,</i> <i>7,5-mg/kg-Dosierung:</i> 7,5 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg + 1 x 400 mg)	<u>Oder:</u> 17,4 Zyklen x (2 x 373,63 €+ 1 x 1.465,87 €) = 38.508,46 €	
	<u>Oder:</u> <i>21-Tage-Zyklus,</i> <i>15-mg/kg-Dosierung:</i> 15 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (3 x 400 mg)	<u>Oder:</u> 17,4 Zyklen x (3 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) (5-FU medac + Ribofolin® + Irinotecan HCL AqVida)	<u>5-FU:</u> 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 30,19 €) = 787,83 €	787,83 €+ 7.200,15 €+ 12.879,31 € = 20.867,29 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Irinotecan:</u> 144 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (2 x 40 mg + 1 x 100 mg)	26,1 Zyklen x (2 x 74,14 €+ 2 x 172,59 €) = 12.879,31 €	
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) + Bevacizumab (5-FU medac + Ribofolin® + Irinotecan HCL AqVida + Aybintio®)	<u>5-FU:</u> 1.200 mg/m ² KOF über 2 Tage (= 2.400 mg/m ² KOF über 46 bis 48 Stunden) alle 2 Wochen (1 x 5.000 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 30,19 €) = 787,83 €	787,83 €+ 7.200,15 €+ 12.879,31 €+ 38.259,21 € = 59.126,50 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (1 x 800 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 275,87 €) = 7.200,15 €	
	<u>Irinotecan:</u> 144 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen (2 x 40 mg + 1 x 100 mg)	26,1 Zyklen x (2 x 74,14 €+ 2 x 172,59 €) = 12.879,31 €	
	<u>Bevacizumab</u> <i>14-Tage-Zyklus,</i> <i>5-mg/kg-Dosierung:</i> 5 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (1 x 400 mg)	26,1 Zyklen x (1 x 1.465,87 €) = 38.259,21 €	
	Oder: <i>14-Tage-Zyklus,</i> <i>10-mg/kg-Dosierung:</i> 10 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen (2 x 400 mg)	Oder: 26,1 Zyklen x (2 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
	Oder: 21-Tage-Zyklus, 7,5-mg/kg-Dosierung: 7,5 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg + 1 x 400 mg)	Oder: 17,4 Zyklen x (2 x 373,63 €+ 1 x 1.465,87 €) = 38.508,46 €	Oder: 787,83 €+ 7.200,15 €+ 12.879,31 €+ 38.508,46 € = 59.375,75 €
	Oder: 21-Tage-Zyklus, 15-mg/kg-Dosierung: 15 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen (3 x 400 mg)	Oder: 17,4 Zyklen x (3 x 1.465,87 €) = 76.518,41 €	Oder: 787,83 €+ 7.200,15 €+ 12.879,31 €+ 76.518,41 € = 97.385,70 €
Hinweis: Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet. a: Ergänzend werden die benannten Therapieschemata für Patienten dargestellt, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen. 5-FU: 5-Fluorouracil; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm			

Die in Tabelle 3-20 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Dabei werden die Anzahl der Zyklen und die Dosierung der einzelnen Therapien pro Gabe (Zyklus) berücksichtigt. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 99.706,18 € pro Patient im 21-tägigen Zyklus als auch im 42-tägigen Zyklus.

Für die zVT FOLFOX fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 23.939,68 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT FOLFOX + Cetuximab fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 98.176,16 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT FOLFOX + Panitumumab fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 103.324,65 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT FOLFOX + Bevacizumab fallen je nach Behandlungsmodalität jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 62.198,88 € (Minimum) bis 100.458,09 € (Maximum) pro Patient für die GKV an.

Für die zVT FOLFIRI fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 25.296,88 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT FOLFIRI + Cetuximab fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 99.533,36 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT FOLFIRI + Panitumumab

fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 104.681,85 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT FOLFIRI + Bevacizumab fallen je nach Behandlungsmodalität jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 63.556,08 € (Minimum) bis 101.815,29 € (Maximum) pro Patient für die GKV an.

Für die Therapie 5-FU + Folinsäure gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 3.051,96 € pro Patient für die GKV an. Für die Therapie 5-FU + Folinsäure + Bevacizumab gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 fallen je nach Behandlungsmodalität jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 41.311,17 € (Minimum) bis 79.570,37 € (Maximum) pro Patient für die GKV an.

Für die Therapie Capecitabin gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 2.647,69 € pro Patient für die GKV an. Für die Therapie Capecitabin + Bevacizumab gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 fallen je nach Behandlungsmodalität jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 40.906,90 € (Minimum) bis 79.166,10 € (Maximum) pro Patient für die GKV an.

Für die Therapie 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 19.730,11 € pro Patient für die GKV an. Für die Therapie 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) + Bevacizumab gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 fallen je nach Behandlungsmodalität jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 57.989,32 € (Minimum) bis 96.248,53 € (Maximum) pro Patient für die GKV an.

Für die Therapie 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 20.867,29 € pro Patient für die GKV an. Für die Therapie 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) + Bevacizumab gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 fallen je nach Behandlungsmodalität jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 59.126,50 € (Minimum) bis 97.385,70 € (Maximum) pro Patient für die GKV an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 bzw. 8,7
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4 bzw. 8,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie (bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin oder Irinotecan ± Bevacizumab sowie bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin oder Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	52,2
	Ergänzende Darstellung ^a			
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie (bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure ± Bevacizumab)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	6	24
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	6	24
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie (bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (dosisreduziert) oder Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	52,2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie (bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin oder Irinotecan ± Bevacizumab sowie bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin oder Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	1	26,1	
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie (bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin ± Bevacizumab sowie bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin ± Cetuximab oder Panitumumab)	Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1	
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie (bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Irinotecan ± Bevacizumab sowie bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab)	Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	26,1	
	Ergänzende Darstellung ^a				
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie (bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure ± Bevacizumab)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	6	24	
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	6	24	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie <i>(bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (dosisreduziert) oder Irinotecan (dosisreduziert) ± Bevacizumab)</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	26,1
Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie <i>(bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Folinsäure ± Bevacizumab sowie bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Folinsäure ± Cetuximab oder Panitumumab)</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
	Ergänzende Darstellung ^a			
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie <i>(bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Folinsäure ± Bevacizumab)</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	26,1
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten		1	26,1	
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie <i>(bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Folinsäure ± Bevacizumab sowie bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Folinsäure ± Cetuximab oder Panitumumab)</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Ergänzende Darstellung ^a			
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie <i>(bei Verabreichung in Kombination mit 5-FU und Folinsäure ± Bevacizumab)</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie – Patienten mit RAS-Wildtyp <i>(bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin oder Irinotecan)</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	52,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	52,1
Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie – Patienten mit RAS-Wildtyp <i>(bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin oder Irinotecan)</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	26,1
Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie <i>(bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin oder Irinotecan)</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1 bzw. 17,4
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	2
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	24,1 bzw. 15,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Ergänzende Darstellung ^a			
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie <i>(bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin oder Irinotecan)</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1 bzw. 17,4
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten		1	2	
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten		1	24,1 bzw. 15,4	
<p>a: Ergänzend werden die benannten Therapieschemata für Patienten dargestellt, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-21 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. In den Fällen, in denen die Behandlungsmodalitäten in den Fachinformationen nicht ausreichend konkretisiert sind, wurden Therapieprotokolle der Studie KEYNOTE 177 zugrunde gelegt bzw. in der klinischen Praxis übliche Therapieprotokolle herangezogen. Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr hochgerechnet. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (3, 7, 11).

Entsprechend der Fachinformation von Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab und Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 4-6).

Entsprechend der Fachinformation von Folinsäure sollten wegen des Kalziumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden. Zur intravenösen Infusion kann die Injektionslösung vor Gebrauch verdünnt werden (12, 13).

Die Behandlung mit Panitumumab und Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion (1, 5). Irinotecan wird als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten verabreicht (7, 8). Die Behandlung mit Oxaliplatin und Cetuximab erfolgt als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten (3, 4). Gemäß der Fachinformation von Bevacizumab sollte die initiale Dosis über einen Zeitraum von 90 Minuten als intravenöse Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (6). Dementsprechend wird für die ersten beiden Behandlungszyklen eine Infusionsdauer von mindestens 60 Minuten zugrunde gelegt, für die nachfolgenden Behandlungszyklen eine Infusionsdauer von mindestens zehn Minuten.

Gemäß dem in der Studie KEYNOTE 177 verwendeten Therapieprotokoll erfolgt die Behandlung mit 5-FU im Rahmen des FOLFOX- bzw. des FOLFIRI-Schemas als Bolus mit nachfolgender kontinuierlicher Infusion über zwei Tage (2). Im Falle einer Dosisreduzierung wird in der klinischen Praxis auf die Bolusinjektion verzichtet und 5-FU als kontinuierliche Infusion über zwei Tage gegeben (10).

Gemäß dem in der Studie KEYNOTE 177 verwendeten Therapieprotokoll erfolgt die Behandlung mit Folinsäure in Kombination mit Oxaliplatin als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten, in Kombination mit Irinotecan entsprechend der Applikationsdauer von Irinotecan als intravenöse Kurzzeitinfusion (2). In der klinischen Praxis wird Folinsäure in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin bzw. Irinotecan als intravenöse Kurzzeitinfusion gegeben (8).

Für Capecitabin fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Testung auf MSI-H bzw. dMMR

Der Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR	
Untersuchung einer MSI im Tumormaterial (EBM-Ziffer 19426); einmalig vor Behandlungsstart	96,45 €
Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials (EBM-Ziffer 19310); einmalig vor Behandlungsstart	9,23 €
Histologisch-topographie-spezifische Bestimmung(en) und Identifizierung(en) der zu untersuchenden Zell- oder Gewebestruktur(en) an morphologischem Untersuchungsgut (EBM-Ziffer 19332); einmalig vor Behandlungsstart	29,48 €
Grundpauschale tumorgenetische in-vitro-Diagnostik (EBM-Ziffer 19401); einmalig vor Behandlungsstart	16,13 €
Zuschlag zu Gebührenordnungsposition 19426 für eine wissenschaftliche ärztliche Beurteilung komplexer krankheitsrelevanter tumorgenetischer Analysen im individuellen Kontext (EBM-Ziffer 19402); einmalig vor Behandlungsstart	46,28 €
Laborgrundpauschale Tumorgenetik (EBM-Ziffer 19403); einmalig vor Behandlungsstart	42,61 €
Aufarbeitung einer Gewebe- oder Organprobe (EBM-Ziffer 19404); zweimalig vor Behandlungsstart	26,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
5-FU	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36 €
Folinsäure	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) oder Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	18,36 € oder 7,45 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Oxaliplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36 €
Irinotecan	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) oder Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	18,36 € oder 7,45 €
Cetuximab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36 €
Panitumumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Bevacizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) oder Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	18,36 € oder 7,45 €
5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (21).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung/ Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (22). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22). Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein

Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22). Für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 39,00 € abrechnungsfähig (22).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,36 € abrechnungsfähig (21).

Testung auf MSI-H bzw. dMMR

Für den Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR sind die EBM-Ziffer 19426 mit einem Betrag von 96,45 €, die EBM-Ziffer 19310 mit einem Betrag von 9,23 €, die EBM-Ziffer 19332 mit einem Betrag von 29,48 €, die EBM-Ziffer 19401 mit einem Betrag von 16,13 €, die EBM-Ziffer 19402 mit einem Betrag von 46,28 €, die EBM-Ziffer 19403 mit einem Betrag von 42,61 € sowie die EBM-Ziffer 19404 mit einem Betrag von 26,25 € abrechnungsfähig (21).

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab 21-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	129,63 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19310, 19332, 19401, 19402, 19403, 2 x 19404, 19426)	292,68 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.657,71 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Pembrolizumab 42-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	64,82 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19310, 19332, 19401, 19402, 19403, 2 x 19404, 19426)	292,68 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	975,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
FOLFOX			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			9.276,98 €
FOLFOX + Cetuximab			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €	
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €	
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.699,10 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	956,56 €	
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			13.932,64 €	
<i>FOLFOX + Panitumumab</i>				
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €	
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €	
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €	
Panitumumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	194,45 €	
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			11.324,53 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
FOLFOX + Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	179,55 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			11.346,35 €
FOLFOX + Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	114,73 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			10.663,83 €
<i>FOLFIRI</i>			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Irinotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			8.707,48 €
<i>FOLFIRI + Cetuximab</i>			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Folinsäure	Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Irinotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.699,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	956,56 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			13.363,14 €
<i>FOLFIRI + Panitumumab</i>			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Irinotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Panitumumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			10.755,03 €
FOLFIRI + Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Irinotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	179,55 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			10.776,85 €
FOLFIRI + Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Irinotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €	
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €	
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €	
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	114,73 €	
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			10.094,33 €	
Ergänzende Darstellung ^a				
5-FU + Folinsäure				
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.944,00 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	440,64 €	
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	936,00 €	
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	178,80 €	
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			3.499,44 €	
5-FU + Folinsäure + Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)				
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.944,00 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	440,64 €	
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	936,00 €	
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	178,80 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	179,55 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			5.568,81 €
5-FU + Folinsäure + Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.944,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	440,64 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	936,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	178,80 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €
	Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	114,73 €	
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			4.886,29 €
Capecitabin + Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)			
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	179,55 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			2.069,37 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Capecitabin + Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)			
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	114,73 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			1.386,85 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			8.992,23 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) + Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	179,55 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			11.061,60 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) + Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €	
	Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €	
	Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	114,73 €	
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			10.379,08 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Irinotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			8.992,23 €
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) + Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €
Irinotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €	
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	179,55 €	
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			11.061,60 €	
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) + Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)				
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €	
Folinsäure		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €	
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	194,45 €	
Irinotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €	
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	36,72 €	
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	114,73 €	
<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>			10.379,08 €	
<p>a: Ergänzend werden die benannten Therapieschemata für Patienten dargestellt, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>				

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-21 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-22 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 21-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	99.706,18 €	422,31 €	1.235,40 €	101.363,89 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 42-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	99.706,18 €	357,50 €	617,70 €	100.681,37 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
FOLFOX (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	23.939,68 €	1.916,78 €	7.360,20 €	33.216,66 €
FOLFOX + Cetuximab (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa® + ERBITUX®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	98.176,16 €	2.873,34 €	11.059,30 €	112.108,80 €
FOLFOX + Panitumumab (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa® + VECTIBIX®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	103.324,65 €	2.111,23 €	9.213,30 €	114.649,18 €
FOLFOX + Bevacizumab (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa® + AYBINTIO®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	62.198,88 € 100.458,09 €	2.068,23 € 2.133,05 €	8.595,60 €- 9.213,30 €	72.862,72 €- 111.804,44 €
FOLFIRI (5-FU medac + Ribofolin® + IRINOTECAN HCL AqVida)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	25.296,88 €	1.347,28 €	7.360,20 €	34.004,36 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
FOLFIRI + Cetuximab (5-FU medac + Ribofolin® + IRINOTECAN HCL AqVida + ERBITUX®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	99.533,36 €	2.303,84 €	11.059,30 €	112.896,50 €
FOLFIRI + Panitumumab (5-FU medac + Ribofolin® + IRINOTECAN HCL AqVida + VECTIBIX®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie - Patienten mit RAS-Wildtyp	104.681,85 €	1.541,73 €	9.213,30 €	115.436,88 €
FOLFIRI + Bevacizumab (5-FU medac + Ribofolin® + IRINOTECAN HCL AqVida + AYBINTIO®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	63.556,08 €- 101.815,29 €	1.498,73 €- 1.563,55 €	8.595,60 €- 9.213,30 €	73.650,42 €- 112.592,14 €
Ergänzende Darstellung ^a					
5-FU + Folinsäure (5-FU medac + Calciumfolinat onkovis)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	3.051,96 €	619,44 €	2.880,00 €	6.551,40 €
5-FU + Folinsäure + Bevacizumab (5-FU medac + Calciumfolinat onkovis + AYBINTIO®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	41.311,17 €- 79.570,37 €	770,89 €- 835,71 €	4.115,40 €- 4.733,10 €	46.197,46 €- 85.139,18 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Capecitabin (Capecitabin HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	2.647,69 €	0,00 €	0,00 €	2.647,69 €
Capecitabin + Bevacizumab (Capecitabin HEXAL® + AYBINTIO®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	40.906,90 €- 79.166,10 €	151,45 €- 216,27 €	1.235,40 €- 1.853,10 €	42.293,75 €- 81.235,47 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	19.730,11 €	1.632,03 €	7.360,20 €	28.722,35 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (dosisreduziert) + Bevacizumab (5-FU medac + Ribofolin® + medoxa® + AYBINTIO®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	57.989,32 €- 96.248,53 €	1.783,48 €- 1.848,30 €	8.595,60 €- 9.213,30 €	68.368,40 €- 107.310,12 €
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) (5-FU medac + Ribofolin® + IRINOTECAN HCL AqVida)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	20.867,29 €	1.632,03 €	7.360,20 €	29.859,52 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
5-FU + Folinsäure + Irinotecan (dosisreduziert) + Bevacizumab (5-FU medac + Ribofolin® + IRINOTECAN HCL AqVida + AYBINTIO®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	59.126,50 €- 97.385,70 €	1.783,48 €- 1.848,30 €	8.595,60 €- 9.213,30 €	69.505,58 €- 108.447,30 €
<p>Hinweis: Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet.</p> <p>a: Ergänzend werden die benannten Therapieschemata für Patienten dargestellt, die gemäß Schreiben 2021-B-392-z des G-BA vom 10. Februar 2021 nicht für eine intensive Therapie infrage kommen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma</p> <p>Quelle: (23, 24)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Das unter Kodierung B untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie.

Mit Pembrolizumab steht erstmalig für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Behandlungsoption mit einem monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörper zur Verfügung.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 310-516 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Für die Patienten die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden können.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 brachen 13,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm die Therapie wegen unerwünschten Ereignissen ab (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Modul 4 B).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR erstmalig eine Erstlinientherapieoption mit einem monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörper zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder Patienten.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient von Pembrolizumab nicht verändern werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6. angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienen die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1,

3-7, 11, 12). Für die Darstellung des Behandlungsmodus der zVT FOLFOX und FOLFIRI wurde zudem der Bericht der Studie KEYNOTE 177 herangezogen (2).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2021) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 1. Quartal 2021), der Hilfstaxe Anlage 3, und der Lauer-Taxe entnommen (21, 22).

Die Angaben zum durchschnittlichen KG und zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (20). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (19).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
2. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 177 (P177V01MK3475): A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). 2020.
3. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation medoxa® (Oxaliplatin) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2019.
4. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® (Cetuximab) 5 mg/ml Infusionslösung. Stand: Mai 2019.
5. Amgen Europe B.V. Fachinformation Vectibix® (Panitumumab) 20 mg/ml Konzentrat. Stand: September 2019.
6. Samsung Bioepis NL B.V. Fachinformation Aybintio® (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2020.
7. AqVida GmbH. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019.
8. Engelhardt M, Berger D, Mertelsmann R, Duyster J. Das Blaue Buch - Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. Teil II Solide Tumoren. Kapitel 11 Gastrointestinale Tumoren. 2017. S. 339-81.
9. Hexal AG. Fachinformation Capecitabin HEXAL® Filmtabletten. Stand: Juli 2020.
10. Stintzing S. E-Mail-Korrespondenz bezüglich dosisreduzierter Chemotherapie bei metastasiertem Kolorektalkarzinom vom 25. Februar 2021.

11. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung. Stand: Juli 2020.
12. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Ribofolin® (Calciumfolinat). Stand: Mai 2017.
13. onkovis GmbH. Fachinformation Calciumfolinat onkovis 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 2016.
14. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1426-34.
15. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(18_suppl):LBA3-LBA.
16. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(21):2240-7.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2021-B-392-z (2020-B-095). Pembrolizumab zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (MSI-H oder dMMR); Erstlinie. Stand: 10. Februar 2021.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19. April 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RLXII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
19. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
20. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 22.01.2021]
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 22.01.2021]
22. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Dezember 2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/2020-12_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_15.12.2020.pdf. [Zugriff am: 22.01.2021]

23. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2021.
24. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3 - Ergänzende Darstellung. 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik von unbehandelten Patienten mit metastasiertem CRC bei Tumoren mit MSI-H/dMMR für eine Anwendung mit KEYTRUDA® als Monotherapie

Zur Selektion von Patienten mit CRC wird eine Untersuchung des MSI-H/dMMR-Tumorstatus mittels eines validierten Tests empfohlen.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit

KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA[®] bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Zulassungsstudie KEYNOTE-177

Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definierten vom Prüfarzt bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgeführt. Patienten unter Pembrolizumab ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monate behandelt werden. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen. Patienten, die in einen Chemotherapiearm randomisiert wurden, konnten nach Fortschreiten der Krebserkrankung Pembrolizumab erhalten.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA[®] insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Erkrankungsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Anwendung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit MSI-H/dMMR-CRC

In KEYNOTE-177 waren innerhalb der ersten 4 Monate nach Therapiebeginn unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie die Hazardraten für das Gesamtüberleben höher, gefolgt von einem Langzeitüberlebensvorteil unter Pembrolizumab.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich. Die Daten von Patienten ≥ 65 Jahren sind zu begrenzt, um daraus Rückschlüsse auf die Population mit klassischem HL zu ziehen. Die Daten hinsichtlich einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patienten in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre mit reseziertem Stadium-III-Melanom sowie MSI-H- oder dMMR-CRC, hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, hinsichtlich einer Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC sowie hinsichtlich einer Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab (mit oder ohne Chemotherapie) bei Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbaren rezidivierendem HNSCC sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA® wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA® wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, abgesehen von Kindern und Jugendlichen mit klassischem HL, nicht erwiesen

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad-4- oder Grad-3-Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen

auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem oberen Normwert (ULN); $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Zulassungsstudie KN177

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder Patienten mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status ≥ 2

Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 2 waren von den klinischen Studien bei CRC ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind (2).

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anhang II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (irARs).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten sollte folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und dem Patientenpass:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs), und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und ihn bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Der Pass erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf dem Pass die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält der Pass einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-25: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Eine klinische Phase II Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025

Beschreibung	Fällig am
<p>3. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in den laufenden Studien zu NSCLC (P001, P010, P024 und P042) sowie zu HNSCC (KN040) und in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profi 	<p>2Q 2020</p> <p>4Q 2021</p> <p>4Q 2024</p>
<p>4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den Studienbericht für P361 einreichen: Eine randomisierte, kontrollierte klinische Phase III Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierter Kombinationschemotherapie versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Studienbericht</p>	<p>4Q 2020</p>
<p>5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht</p>	<p>4Q 2023</p>

Beschreibung	Fällig am
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P426 einreichen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib-Monotherapie als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC)	3Q 2021
7. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie KN177 einreichen: Eine Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie versus global anerkannter Standardtherapien des CRC bei Patienten mit lokal bestätigtem dMMR- oder MSI-H-mutationspositiven, nicht resezierbaren oder metastasierenden CRC, die vorher keine Chemotherapie für ihr nicht resezierbares oder metastasierendes CRC erhalten hatten	3Q 2021
<p>CRC: Kolorektalkarzinom; DMFS: fernmetastasenfreies Überleben; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; IHC: immunhistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCC: Nierenzellkarzinom; RFS: rezidivfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure; R/R: rezidivierend oder refraktär</p>	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3-26 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-26: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Nebenwirkung (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potentielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN087, KN204)
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzell-transplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom Quelle: (3)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie (siehe auch Abschnitt 4.4)

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-27 beschrieben.

Tabelle 3-27: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose	Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt - mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.
	Hyperthyreose Grad ≥ 3	
Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.	
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
HINWEIS: Zur Behandlung von Patienten mit RCC unter		

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad ≥ 3 mit > 5 -facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3 -facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.</p> <p>*Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: toxische epidermale Nekrolyse; ULN: oberer Normwert</p>		

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-27 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, müssen den Patientenpass erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA[®] informiert werden.

Art der Anwendung

KEYTRUDA[®] ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA[®] darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen. Bei Gabe von KEYTRUDA[®] als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie, sollte KEYTRUDA[®] zuerst gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA[®] wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder

weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad-3-immunvermittelter-Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad-3-, Grad-4- oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2- oder Grad-3-Kolitis unterbrochen und bei Grad-4- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der

Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes-mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad ≥ 3 Hyperglykämie oder Ketoazidose sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf $\text{Grad} \leq 1$ unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis und Vaskulitis.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA[®] wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad-3-immunvermittelte-Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Nebenwirkung.

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen.

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD, veno-occlusive disease) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen

mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindel und Müdigkeit/Erschöpfung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung der Infusion

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

Nach Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® (1). Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7) (2).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dokuments aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7) (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: Dezember 2020.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risikomanagement-Plan (RMP) Pembrolizumab, Stand: v30.0 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR	<p><u>MSI-H/dMMR-Test bei Patienten mit CRC</u></p> <p>Zur Selektion von Patienten mit CRC für eine Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie wird eine Untersuchung des MSI-H/dMMR-Tumorstatus mittels eines validierten Tests empfohlen (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1).</p> <p>Seite 1, Abschnitt 4.2</p>	Ja
CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) hat den Stand März 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-28 bei.

Zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die bereits in Abschnitt 3.3.4 beschriebene Testung auf eine MSI-H bzw. dMMR als zusätzlich notwendige GKV-Leistung erforderlich (siehe Tabelle 3-21 und Tabelle 3-28). Allgemein werden für die Abrechnung der Testung die EBM-Ziffern 19310, 19332, 19401, 19402, 19403, 19404 und 19426 herangezogen. Somit ist der Nachweis der MSI-H bzw. dMMR bereits im EBM abgebildet. Allerdings sind gemäß EBM Untersuchungen tumorgenetischer Veränderungen mittels zyto- und/oder molekulargenetischer Verfahren **zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung** ausschließlich nach den Gebührenordnungspositionen des Abschnitts 19.4.4 EBM berechnungsfähig (2). Eine äquivalente Leistung zur EBM-Ziffer 19426 „Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial“ (Abschnitt 19.4.2 EBM) ist im Abschnitt 19.4.4 EBM nicht dargestellt. Im klinischen Alltag wird daher die EBM-Ziffer 19426 herangezogen.

Somit ist nach Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zukünftig eine Anpassung des Abschnitts 19.4.4 EBM erforderlich.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die verwendete EBM-Version hat den Stand 1. Quartal 2021.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Die Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der MSI-H- bzw. dMMR-Testung **zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung** unterscheiden sich nicht von jenen der EBM-Ziffer 19426.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 22.01.2021]