

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 O

*Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H
nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter
Kombinationschemotherapie*

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

Stand: 21.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	85
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	93
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	97
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	99
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	100
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	102
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	119
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	121
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	125
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	125
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	125
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	127
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms (UICC, 8. Auflage).....	13
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Kolorektalen Karzinoms (UICC, 8. Auflage).....	14
Tabelle 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben beim KRK in den UICC Stadien I–IV	15
Tabelle 3-4: Klassifikation des KRK nach Ätiologie.....	17
Tabelle 3-5: Risiko der Erkrankung an Darmkrebs in Deutschland nach Alter und Geschlecht (Datenbasis 2016).....	25
Tabelle 3-6: Berechnung der jährlichen Neudiagnosen des KRK in Stadium IV	27
Tabelle 3-7: Herleitung der Inzidenz des mKRK mit dMMR/MSI-H.....	28
Tabelle 3-8: Prävalenzangaben zum MSI-H mKRK in der Literatur	29
Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz bei Darmkrebs	30
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-11: Verteilung der Therapieregime in der initialen mKRK-Therapie	34
Tabelle 3-12: Übergang von Patienten mit mKRK zu einer Folgetherapie	35
Tabelle 3-13: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-19: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV	80
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	88
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	88
Tabelle 3-23: Sonstige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).....	90
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	94
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	122

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 128

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus für die initiale Behandlung des mKRRK.....	22
Abbildung 3-2: Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsraten bei Darmkrebs im Datenjahr 2015–2016.....	26
Abbildung 3-3: Prognose der Inzidenz bei Darmkrebs.....	31
Abbildung 3-4: Prognose der Prävalenz bei Darmkrebs.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Ab	Antikörper
APC	Adenomatöse Polyposis Coli
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BRAF	v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1
BSC	Best-Supportive-Care
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
cHL	klassisches Hodgkin-Lymphom
CIN	chromosomale Instabilität
CMS	<i>Consensus Molecular Subtypes</i>
CT	Chemotherapie
dMMR	defizientes DNA-Mismatch-Reparatursystem
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis coli
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan
FP	Fluoropyrimidin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	<i>Graft-versus-host disease</i>
HNPCC	hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
IHC	Immunohistochemie
IU	<i>International Unit</i>
KRAS	Kirsten rat sarcome Proto-Onkogen Homolog
KRK	Kolorektalkarzinom
LS	Lynch-Syndrom

LV	Leucovorin (Folinsäure)
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MLH1	MutL Homolog 1
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSI-L	niedrige Mikrosatelliteninstabilität
MSH2/MSH6	mutS Homolog 2/6
MSS	Mikrosatellitenstabilität
mt	mutiert
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PMS2	PMS1 homolog 2
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
RAS	<i>Rat sarcoma</i>
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMAD4	SMAD family member 4
TIL	Tumorinfiltration durch Lymphozyten
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
TP53	Tumorprotein 53
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
wt	Wildtyp
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 für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist die Behandlung von Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRC) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie.

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 31. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-170) legte der G-BA für diese Indikation die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil“

BMS folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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).

Am 31. August 2020 fand mit dem G-BA ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt (Beratungsanforderung 2020-B-170). Wie oben bereits dargelegt, lautet die im Rahmen des Beratungsgesprächs festgelegte zVT [1]:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil“

Die durch den G-BA bestimmte zVT für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht dem derzeitigen wissenschaftlich-medizinischen Konsens, der auch Ausdruck in den aktuellen Leitlinien findet [2, 3]. BMS folgt daher dieser zVT.

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 exakte Definition des für die Nutzenbewertung maßgeblichen Anwendungsgebietes für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde der deutschsprachigen Fachinformation entnommen [4]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Angaben des G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-170 im August 2020 [1].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-170 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinom.
2. NCCN (2021): Colon Cancer. [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
3. NCCN (2020): Rectal Cancer. [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
4. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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.

Das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Nivolumab lautet: „OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert“.

Unter einem Kolorektalkarzinom (KRK) sind alle bösartigen Tumoren des Kolons (ICD-10: C18) und des Rektums (ICD-10: C19-C20) zu verstehen. Von Rektumkarzinom spricht man bei Tumoren, deren Unterrand bei Messung mit einem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt liegt. Weiter proximal gelegene Karzinome bis einschließlich der Ileozökalklappe werden als Kolonkarzinome bezeichnet [1, 2]. Tumoren des Dünndarms (ICD-10: C17) sowie das Analkarzinom (ICD-10: C21) werden nicht zur Krankheitsentität des KRK gezählt.

In Deutschland war die Entität des Darms im Jahr 2016 in etwa jeder achten Krebserkrankung betroffen. Bei Frauen stellt Darmkrebs damit die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebsneuerkrankung dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 (Männer) bzw. 76 Jahren (Frauen), das Erkrankungsrisiko steigt dabei mit dem Alter [3]. Genetische oder erworbene Belastung können jedoch zu einem sehr viel früheren Erkrankungsbeginn, teilweise im frühen Erwachsenenalter, führen [1, 2].

Symptome der Erkrankung treten bei den meisten Patienten erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Diese umfassen ungewollte Gewichtsabnahme, Symptome der Anämie, verminderte Belastbarkeit, Tachykardie bei geringer Belastung, paraneoplastische Syndrome, sowie lokale Symptome wie Blut im Stuhl, Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Darmverschluss, Schmerzen und Krämpfe [1, 2].

Die Prognose von Patienten mit KRK ist neben dem Krankheitsstadium bei Erstdiagnose von weiteren biologischen Risikofaktoren abhängig [1, 2]. Dazu zählen bestimmte genetische Konstellationen, das Vorliegen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und Faktoren des Lebensstils wie beispielsweise hoher Alkoholkonsum, Rauchen, Ernährung und Bewegungsmangel [1, 2].

Zur Einordnung des KRK werden die *Tumor-Node-Metastasis* (TNM)-Klassifikation und die Stadieneinteilung der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) herangezogen. Tabelle 3-1 gibt die aktuelle TNM-Klassifikation der UICC wieder, die 2017 in ihrer 8. Auflage publiziert worden ist [4]. Dabei wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung auf Basis der klinisch und histopathologisch bestimmten anatomischen Ausdehnung des Tumors beschrieben:

- Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T)
- Fehlen bzw. Vorliegen von regionalen Lymphknotenmetastasen (N)
- Fehlen bzw. Vorliegen von Fernmetastasen (M)

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms (UICC, 8. Auflage)

T-Klassifikation des Primärtumors	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor perforiert viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
N-Regionale Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionärem Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastase(n) in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

M-Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten) ohne peritoneale Metastasen
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
M1c	Metastasen am Peritoneum mit oder ohne Beteiligung weiterer Organe
Quelle: [4]	

Auf Grundlage der TNM-Klassifikation wird das Stadium eines KRK festgestellt (Tabelle 3-2). Das Stadium und der molekulare Phänotyp des Tumors sind neben dem Allgemeinzustand und den Begleiterkrankungen des Betroffenen entscheidend für die Therapiewahl und nehmen damit eine bedeutende Stellung bei Prognose und Therapieplanung ein.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Kolorektalen Karzinoms (UICC, 8. Auflage)

UICC	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/T2	N0	M0
Stadium II	T3/T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1/N2	M0
Stadium IIIA	T1/T2 T1	N1 N2a	M0 M0
Stadium IIIB	T3/T4 T2/T3 T1/T2	N1 N2a N2b	M0 M0 M0
Stadium IIIC	T4a T3/T4a T4b	N2a N2b N1/N2	M0 M0 M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
Stadium IVA	jedes T	jedes N	M1a
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1b
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1c
Quelle: [4]			

Das KRK verursacht in den frühen Stadien keine oder nur unspezifische Symptome. In der Konsequenz werden viele Tumoren erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, sodass bei rund 21–22 % (siehe Abschnitt 3.2.3 zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung) aller KRK-Patienten bereits bei der Erstdiagnose Metastasen (Stadium IV) vorgefunden werden. Darüber hinaus entwickelt etwa die Hälfte aller Betroffenen im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen, was zu der relativ hohen Gesamtmortalität dieser Krebsentität beiträgt [5, 6]. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim KRK bei 63 %, sinkt aber mit fortschreitendem Stadium der Erkrankung [1, 2].

Das hier betrachtete neue Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab umfasst ausschließlich erwachsene Patienten mit metastasiertem KRK, d. h. Patienten im Stadium IV nach UICC-Klassifikation. Während Patienten mit KRK im Stadium III eine bis mehrere regionäre Lymphknotenmetastasen beziehungsweise Tumorknötchen im Fettgewebe der Subserosa oder im perikolischen und perirektalen Fettgewebe aufweisen, haben Erkrankte im Stadium IV Fernmetastasen in einem bis mehreren Organen oder im Peritoneum. Nach Daten des US-amerikanischen SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)-Registers liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei fernmetastasierter Erkrankung für das KRK bei 14,3 % (Kolonkarzinom: 13,7 %, Rektumkarzinom 15,8 %) [7]. Anhand von veröffentlichten Daten des Robert Koch-Instituts lässt sich diese Größenordnung mit 13 % bei Frauen und 14 % bei Männern auch für den deutschen Versorgungskontext bestätigen (Tabelle 3-3). Für das mediane Überleben ergeben sich somit für KRK-Patienten in Stadium IV für das Kolonkarzinom Werte zwischen 0,8 und 1,1 Jahre sowie für das Rektumkarzinom Werte zwischen 1,0 und 1,6 Jahre [8-10].

Tabelle 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben beim KRK in den UICC Stadien I–IV

UICC-Stadium	Relatives 5-Jahres-Überleben (%) ^a				
	I	II	III	IV	Unbekannt
Frauen	96	82	66	13	54
Männer	89	82	67	14	55

a: Kolon- und Rektumkarzinom (C18-C20), Deutschland 2015-2016. Quelle: [3].

Defekte des DNA-Mismatch-Reparatursystems und Mikrosatelliten-Instabilität

Molekularbiologisch, (epi-)genetisch und morphologisch betrachtet ist das KRK eine heterogene Erkrankung. Ein gemeinsames Charakteristikum kolorektaler Krebszellen ist ihre genetische Instabilität, die durch mindestens zwei verschiedene Mechanismen ausgelöst werden kann, die im Folgenden näher erläutert werden (siehe Tabelle 3-4).

Chromosomale Instabilität (CIN): Der häufigste Fall – ca. 85 % – tritt infolge chromosomaler Instabilität (CIN) auf und geht mit Änderungen in der Chromosomenzahl und -struktur einher [11]. Diese Tumoren sind außerdem mit inaktivierenden Primärmutationen im *APC*-Gen,

sekundären *TP53*- und *KRAS*-Mutationen sowie einem stabilen Mikrosatelliten-Status (MSS) oder einer nur geringen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-L) assoziiert [1, 2, 11-13].

Mikrosatelliteninstabilität (MSI): Der zweite Subtyp – rund 15 % aller KRK – ist hypermutiert und zeigt eine sogenannte hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) infolge eines defizienten DNA-Mismatch-Reparatursystems (dMMR). Die primären Schlüsselmutationen (anormale DNA-Methylierung oder somatische Mutationen) liegen hier in den für die DNA-Mismatch-Reparatur kodierenden Genen *MLH1*, *MSH2/6* und *PMS2*. Sie führen zu Genausfällen und damit zur Beeinträchtigung der DNA-MMR was in der charakteristischen MSI mündet [14]. Im Zusammenhang mit den oben genannten Schlüsselmutationen sind auch epigenetische Promotor (CpG)-Methylierungen (CIMP) und Mutationen im *BRAF*-Gen von Relevanz [11, 12, 15].

Von klinischer Relevanz ist jedoch insbesondere die hohe MSI (MSI-H) [14]. Mikrosatelliten sind repetitive Mono- bis Hexanukleotidsequenzen, die in unterschiedlicher Länge über das gesamte Genom verteilt vorkommen und bis zu 3 % des Genoms ausmachen können [16]. Im Rahmen der DNA-Replikation unterliegen diese Sequenzen einer erhöhten Fehleranfälligkeit, die unter physiologischen Bedingungen durch das DNA-MMR erkannt und behoben wird. Im Falle eines KRK mit dMMR läuft die DNA-Replikation nur noch fehlerhaft ab und es resultiert der hypermutierte Phänotyp mit hoher Instabilität der Mikrosatellitensequenzen (MSI-H) [17]. Oft kommt es in diesem Zusammenhang auch zu Frameshift-Mutationen mit zwei typischen Konsequenzen:

- (1) Inaktivierung von Tumorsuppression durch die Synthese verkürzter Proteine und
- (2) Erhöhung der Tumorummunogenität infolge der Bildung von Neoantigenen mit gesteigerter Tumordinfiltration durch Lymphozyten (TIL) [18].

Rund 2/3 der Tumoren mit dMMR/MSI-H (d. h. 10 % aller KRK) sind sporadische Tumoren mit einer Hypermethylierung des *MLH1*-Promotors und somatischer *BRAF*-V600E-Mutation [19, 20]. Das verbleibende Drittel der dMMR/MSI-H-Diagnosen (d. h. 5 % aller KRK-Fälle) sind hingegen auf hereditäre Ursachen wie das Lynch-Syndrom (LS, ehemals: hereditäres, nicht-polypöses Kolonkarzinom-Syndrom HNPCC) zurückzuführen [12]. Diese autosomal dominante Erkrankung wird primär durch inaktivierende Keimbahnmutationen der MMR-Komponenten *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* ausgelöst und ist eine der häufigsten genetischen Prädispositionen für KRK [21, 22]. Besonders charakteristisch für das Lynch-Syndrom sind das relativ junge Alter der Patienten mit durchschnittlich < 45 Jahre sowie die Entwicklung neoplastischer Läsionen in verschiedenen Geweben (mit niedrigerem Risiko auch Endometrium, Magen, Niere, Ovar, Haut) [23].

Tabelle 3-4: Klassifikation des KRK nach Ätiologie

Kolorektales Karzinom (KRK)			
Mikrosatelliteninstabilität (MSI) (15 %) [11]		Chromosomale Instabilität (CIN) (85 %)	
<ul style="list-style-type: none"> • Hypermulierter Phänotyp infolge defizienter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) [12] • Tendenz zu: Entwicklung im proximalen Kolon, Lymphozyteninfiltration, geringe Differenzierung, muköse/Siegelring-ähnliche Histologie [24, 25] 		<ul style="list-style-type: none"> • Verlust der Heterozygotie • Akkumulation von Punktmutationen in spezifischen Tumorsuppressor- und Onkogenen (APC, KRAS, BRAF, SMAD4, TP53) [13] • MSI-L oder MSS [12] 	
Hereditäre MSI-H (5 %)	Sporadische MSI-H (10 %)	Hereditäre CIN (FAP) (1 %) [12]	Sporadische CIN (84 %)
(Lynch Syndrom/ HNPCC)	<ul style="list-style-type: none"> • Hypermethylierung des <i>MLH1</i>-Gens [19] • Somatische BRAF-V600E-Mutation [11, 15] 		
<ul style="list-style-type: none"> • Verlust der Gene <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i> in der Keimbahn [22] 			
<p>APC: Adenomatöse Polyposis Coli; BRAF: v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1; CIN: chromosomale Instabilität; dMMR: defizientes DNA Mismatch Reparatur System; FAP: familiäre adenomatöse Polyposis coli; HNPCC: hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom; KRAS: Kirsten rat sarcome Proto-Onkogen Homolog; MLH1: MutL Homolog 1; MSH2/MSH6: mutS Homolog 2/6; MSI-H (MSI-high): hohe Mikrosatelliteninstabilität; MSI-L (MSI-low): niedrige Mikrosatelliteninstabilität; MSS: Mikrosatellitenstabilität; PMS2: PMS1 homolog 2 (Komponente des Mismatch-Reparatursystems); SMAD4: SMAD family member 4; TP53: Tumorprotein 53</p>			

Bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem KRK (mKRK) im Stadium IV (unabhängig davon, ob es sich um sporadische oder hereditär bedingte Tumoren handelt) liegt die MSI-H-Inzidenz gemäß publizierter Daten durchschnittlich bei etwa 5 % (siehe Abschnitt 3.2.3).

Das Vorliegen eines dMMR/MSI-H-Phänotyps erlaubt nicht nur die histopathologische Differenzierung von Tumoren, sondern hat auch klinisch-prognostische Relevanz.

Prognose von Patienten mit dMMR/MSI-H-KRK im Stadium IV

KRK vom dMMR/MSI-H-Typ zeigen aufgrund ihrer unterschiedlichen genetischen Auslöser andere klinisch-pathologische Eigenschaften als Tumoren mit MSS oder MSI-L [26]. Dies gilt insbesondere für das Gesamtüberleben und das Ansprechen auf 5-FU-basierte Therapien [27].

Bisherige Studienergebnisse implizieren, dass Patienten mit dMMR/MSI-H-KRK, die sich häufiger bei Frauen und im rechten/proximalen Kolon entwickeln, ein längeres stadienadjustiertes Überleben und damit eine bessere Prognose aufweisen als Betroffene mit MSS- oder MSI-L-KRK [27-31].

Neuere Untersuchungen lassen jedoch erkennen, dass eine MSI-H primär bei KRK-Patienten im Stadium I bis II positiv prognostisch assoziiert ist [25, 32-34]. Im Gegensatz dazu scheinen MSI-H-KRK im Stadium III und IV eine schlechtere Prognose aufzuweisen als solche mit stabilen Mikrosatellitensequenzen [35-38]. Außerdem wurde beim mKRK mit dMMR/MSI-H

sowohl ein signifikant kürzeres progressionsfreies als auch Gesamtüberleben der betroffenen Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem intakten DNA-Mismatch-Reparatursystem ermittelt [5, 38, 39]. Dies lässt vermuten, dass der zunächst protektive Effekt des dMMR/MSI-H-Status mit dem Fortschreiten der Erkrankung verloren geht [18].

Möglichweise hat der Mikrosatellitenstatus auf das Ansprechen auf 5-FU-basierte Chemotherapien einen Einfluss, da bei dMMR/MSI-H-Tumoren insbesondere im Stadium II eine Behandlung wenig effektiv erscheint. In seiner Gesamtheit aber ist die diese mögliche Abhängigkeit nicht abschließend zu bewerten [27, 32, 33, 40-44].

Prognostische Relevanz der Metastasierung

Metastasen können sich beim KRK über das Bauchfell, die Lymphgefäße und/oder den Blutkreislauf ausbreiten. Am häufigsten finden sie sich in der Leber, gefolgt von Lungenmetastasen [45]. Im metastasierten Stadium ist nur bei einer kleinen Subgruppe der Erkrankten eine operative Entfernung des Primärtumors samt aller Metastasen, und damit eine Heilung, möglich.

KRK mit MSI-H entwickeln allgemein größere Tumoren und zeigen eine schnellere Wachstumsgeschwindigkeit, aber entwickeln weniger Metastasen als KRK vom MSS-Typ [25]. So neigen MSI-H-Tumoren im Stadium IV weniger stark zur Bildung von Lymphknoten- oder synchronen Lebermetastasen als MSS-Tumoren [35]. Es wird jedoch vermutet, dass sich bei MSI-H-Tumoren die Prognose mit Auftreten von Metastasen deutlich verschlechtert [25, 28]. Als Ursache dafür werden u. a. Mutationen im Protoonkogen *BRAF* angesehen, welche häufig in MSI-H-Tumoren vorliegen und nachgewiesenermaßen einen negativ prognostischen Effekt mit sich bringen [25].

Eine analoge Interpretation erlauben die Ergebnisse einer Genomanalyse von Guinney und Kollegen [28]. Nach dieser existieren innerhalb der heterogenen Erkrankung KRK insgesamt vier "*Consensus Molecular Subtypes*" (CMS). Die in dieser Studie mit CMS1 bezeichnete Teilpopulation, die häufig einen hypermutierten Typ, MSI-H und *BRAF*-Mutationen aufweist, wies vor Auftreten eines Rezidivs noch gute Daten zu Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben auf. Nach dem Auftreten des Rezidivs schlugen diese jedoch in eine sehr schlechte Überlebensrate um [28].

Generell ist die Rückfallquote von KRK-Patienten in den ersten beiden Jahren nach der Erstdiagnose am höchsten; nach mehr als 5 Jahren ist die Rezidivbildung deutlich geringer [1, 2]. Einen wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate haben die molekularen und genetischen Eigenschaften des Primärtumors. So wurde beispielsweise für MSI-H-KRK ein niedrigeres Rezidivrisiko ermittelt als für mikrosatellitenstabile Tumoren. Wenn es aber doch zur Rezidivbildung bei MSI-H Tumoren kommt, dann meist primär lokal oder peritoneal [46]. Rezidiviertes MSI-H-KRK lässt sich weniger gut kurativ resezieren als MSS-Tumoren und profitiert nicht von einer Konversionschemotherapie [18, 46].

Einfluss des Mutationsstatus von *BRAF* und *RAS*

EGFR-Signalweg

Als einer der primären Treiber der Entwicklung und Progression des KRK wurde der *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)-Signalweg identifiziert [47]. Die Einführung von anti-EGFR gerichteten Therapien hat das Gesamtüberleben von mKRK-Patienten deutlich verlängert [6]. Doch trotz dieser initialen dramatischen Verbesserung sprechen viele mKRK-Patienten nach wenigen Monaten Behandlung nicht mehr oder nur noch marginal auf diese Therapeutika an. Die Ursache dafür ist eine Resistenzentwicklung infolge von Mutationen im *RAS*-Gen oder im Falle von *RAS* Wildtyp im *BRAF*-Gen [48, 49]. Ein gemeinsames Vorliegen von *BRAF*- und (*K*)*RAS*-Mutationen konnte in MSI-H-Tumoren nur sehr selten nachgewiesen werden [50].

BRAF-Mutation

BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) ist ein Onkogen, das für einen Downstream-Effektor von *KRAS* im MAP-Kinase-Signalweg kodiert. Dieser Umstand könnte erklären, warum Patienten mit Mutationen in diesem Gen in manchen Fällen trotz Vorliegen eines *KRAS* Wildtyp-Genotyps nicht auf anti-EGFR-basierte Therapien ansprechen [51]. *BRAF*-Mutationen liegen etwa in 5 bis 9 % aller KRK vor und sind stark mit Vorliegen von MSI-H assoziiert [32, 33, 50, 52]. Ein Vergleich von sporadischen und hereditären MSI-H-Tumoren zeigt außerdem, dass *BRAF*-Mutationen fast ausschließlich bei sporadischen KRK auftreten [52, 53].

Die Häufigkeit von *BRAF*-Mutationen, mit *BRAF*-V600E als insgesamt verbreitetsten Vertreter, scheint mit zunehmendem Tumor-Stadium anzusteigen. In einer Analyse von Fujiyoshi et al. beispielsweise entwickelte sich der prozentuale Anteil von *BRAF*-Mutationen von etwa 3,4 % bei Stadium 0/I-Patienten hin zu 6,3 % bei Stadium IV-Tumoren [25]. Bei einer Auswertung von ausschließlich dMMR/MSI-H-Patienten entwickelte sich der Anteil der *BRAF*-mutierten Patienten sogar von 24 % in frühen Stadien [38] hin zu 34,6 % bei metastasierter Erkrankung [54]. So gilt eine *BRAF*-Mutation für KRK-Patienten im Allgemeinen, als auch für dMMR/MSI-H-KRK-Patienten im Speziellen als negativ prognostischer Marker – sowohl in den frühen Stadien als auch bei fortgeschrittener Erkrankung [14, 38, 55, 56].

Nachweis von dMMR/MSI-H & sonstige Biomarker-Testung

MMR-Proteine

KRK vom dMMR/MSI-H-Typ entwickeln sich unter anderem infolge eines Mangels an MMR-Proteinen, wobei der MSI-H-Phänotyp ein Symptom der defizienten DNA-MMR ist. Die reduzierte oder sogar fehlende Expression einer oder mehrerer proteinogener Komponenten des DNA-MMR Systems (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) wird in der Regel mithilfe immunhistochemischer Methoden (IHC) identifiziert [24, 57, 58].

MSI-H-Genotyp

Die Diagnose eines MSI-H-Genotyps erfolgt routinemäßig via Polymerasekettenreaktion (PCR)-basierter Amplifikation spezifischer Mikrosatelliten-Wiederholungen. Dabei werden fünf Referenzmarker für Mikrosatellitensequenzen verwendet (D5S345, D2S123, BAT25,

BAT26, and D17S250) [23]. Als MSI-H werden dabei Tumoren mit Abweichungen in mindestens zwei von den fünf vom National Cancer Institute empfohlenen Mikrosatelliten-Markern im Tumorgewebe definiert. Vorliegen von nur einem instabilen Marker kann als niedrige Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-L) eingestuft werden, Gewebeproben ohne erkennbare Abweichungen werden als MS-stabil (MSS) klassifiziert [24, 58].

Aktuelle Leitlinien empfehlen das routinemäßige Testen des MSI-Status bei mKRC nicht nur zur Identifizierung der MSI-H-Tumoren, sondern auch um die gezielte Therapie mit innovativen PD-1-Inhibitoren zu steuern, die bei dMMR/MSI-H-Tumoren besonders gut ansprechen (vgl. Abschnitt 3.2.2) [5, 25, 49]. Insbesondere refraktäre Stadium IV-Patienten mit dMMR/MSI-H-Tumoren scheinen von diesem Wirkungsmechanismus zu profitieren [16]. Als Ursache dafür wird die ausgeprägte Lymphozyteninfiltration, die große Zahl somatischer Mutationen sowie das hohe Neoantigenlevel von dMMR-Tumoren diskutiert, die das patienteneigene Immunsystem aktivieren.

Hereditäres KRC und BRAF V600E-Mutation

Zur Unterscheidung von sporadischen und hereditären KRC wird der Zusammenhang von somatischen *MLH1*-Promotermethylierungen mit *BRAF V600E*-Mutationen sporadischer MSI-H-Tumoren genutzt [5, 32, 33, 57].

Die zentralen Leitlinien empfehlen mittlerweile für mKRC-Patienten die routinemäßige Genotypisierung von *RAS* und *BRAF*, insbesondere vor einer Behandlung mit anti-EGFR-Antikörpern [5, 32, 33, 58].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab umfasst Erwachsene mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom, die bereits eine fluoropyrimidinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben. Diese Patienten sind schwerwiegend erkrankt und zum Teil durch die Vorbehandlungen stark vorbelastet. Es gibt keine Perspektive auf Heilung für die Patienten. Die bisherigen Therapieoptionen sind mit einer unzureichenden Wirksamkeit und Sicherheit verbunden. Der therapeutische Bedarf ist dementsprechend sehr hoch.

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.

Das KRK ist die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland und damit von erheblicher gesellschaftlicher Relevanz. Trotz der Einführung flächendeckender Vorsorge- und Früherkennungsuntersuchungen werden 21 bis 22 % (siehe 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung) aller Kolorektalkarzinome erst im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) diagnostiziert. Die Metastasen können sich dabei über das Bauchfell, die Lymphgefäße und/oder den Blutkreislauf ausbreiten. Am häufigsten finden sie sich in der Leber gefolgt von der Lunge [45]. Art und Ausmaß der Metastasierung sind die Hauptursachen für die hohe Sterblichkeit, die mit einem metastasierten KRK (mKRK) einhergeht.

Therapieoptionen für mKRK-Patienten

Die Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mKRK) orientiert sich an drei Ebenen (Abbildung 3-1):

- (1) Allgemeinzustand des Patienten (fit vs. unfit)
- (2) Krankheitsausdehnung inklusive Lokalisation (Primär resektable Metastasen vs. Oligometastasierung)
- (3) Molekularbiologie des Tumors (*RAS* Wildtyp vs. *RAS* mutiert vs. *BRAF* mutiert)

(1) Der Allgemeinzustand des Patienten entscheidet darüber, ob dieser für eine intensives Therapieregime geeignet ist. (2) Die Ebene der Krankheitsausdehnung entscheidet über eine mögliche Resektabilität des Tumors und die damit potentiell kurative Behandlungsausrichtung. Bei einer Oligometastasierung, d. h. einem intermediären Stadium der Tumorausbreitung, oder unwahrscheinlichen Resektabilität tritt hingegen eine palliative Therapieausrichtung in den Vordergrund. (3) Die Ebene der Molekularbiologie entscheidet über die Wahl der optimalen zielgerichteten Therapie [57]. Diese Behandlungsebenen lassen sich in einem Therapiealgorithmus zusammenfassen, der den patientenindividuellen Charakter dieser Erkrankung berücksichtigt und so eine bestmögliche Therapie ermöglicht (Abbildung 3-1).

Im späten Therapiesetting des mKRK im Generellen und im vorliegenden Anwendungsgebiet im Speziellen ist eine operative Tumorentfernung in der Regel nicht mehr zielführend und systemische Therapien mit palliativem Charakter rücken somit in den Vordergrund. Primäres Ziel ist hier weniger die Remissionsinduktion als vielmehr eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei geringer Toxizität. Diese umfasst die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden mit Fokus auf Verlängerung der Überlebenszeit, Linderung tumorbedingter Symptome und damit Verbesserung des Allgemeinbefindens sowie Erhalt der Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagsaktivitäten und guter Lebensqualität. Dabei ist der Grundsatz zu beachten, die patientenindividuell wirksamste Therapie an den Anfang zu stellen, um die Problematik möglicher Resistenzen zu reduzieren. Die Wahl der anschließenden Folgetherapien orientiert sich an Wirksamkeit und Toxizität der Vortherapie, der Molekularpathologie des Tumors, der Tumorlokalisation und dem Allgemeinzustand des Patienten. Im Laufe der Therapie sollte der Patient dabei Zugang zu allen verfügbaren therapeutischen Optionen bekommen [1, 2, 5, 32, 33, 57].

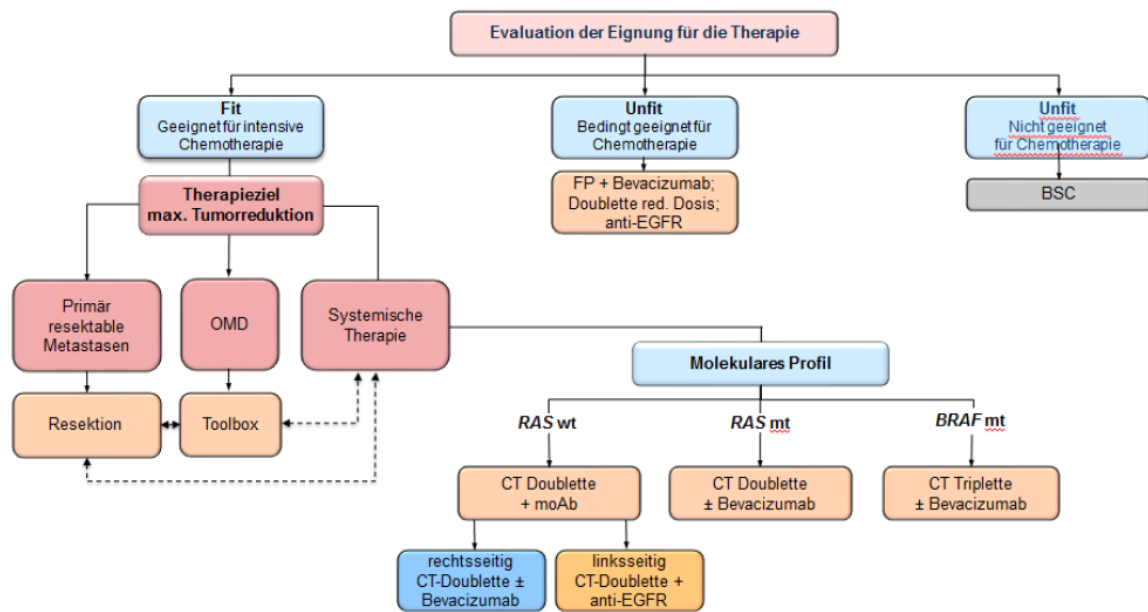


Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus für die initiale Behandlung des mKRC. BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; BSC: Best-Supportive-Care; CT: Chemotherapie; EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*; FP: Fluoropyrimidin; Ab: Antikörper; mt: mutiert; RAS: *Rat sarcoma*; wt: Wildtyp. Quelle: [57]

Chemotherapie (CT)

Prinzipiell stehen für die palliative Behandlung unterschiedliche Kombinationen an Chemotherapie-Regimen zur Verfügung. Diese werden patientenindividuell entsprechend des bisherigen Verlaufs der Erkrankung, Eignung des Patienten (z. B. biologisches Alter, Komorbidität) sowie nach Vorliegen bestimmter Tumormarker (z. B. *RAS*- und *BRAF*-Mutationen) ausgewählt und eingesetzt.

Als Mittel der ersten Wahl gilt bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie (CT) geeignet sind, eine Zweifachkombination (Doublet) aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil (5-FU) mit Folinsäure oder Capecitabin) mit Irinotecan (d. h. FOLFIRI) oder Oxaliplatin (d. h. FOLFOX) oder eine Dreifachkombination (Triplet) aus einem Fluoropyrimidin mit Irinotecan und Oxaliplatin (d. h. FOLFOXIRI), gegebenenfalls unter Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers. Diese Chemotherapieregime können auch sequentiell angewendet werden [1, 2, 32, 33, 57].

Zielgerichtete Therapien

Die monoklonalen Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab bzw. Panitumumab sind mittlerweile fester Bestandteil der Therapie-Regime bei *RAS* wildtyp mKRC. Sie verlängern nachweislich als Monotherapie das Überleben von mKRC-Patienten und in Kombination mit Irinotecan auch bei refraktärer Erkrankung [59].

Für Patienten mit *RAS*-mutierten Tumoren sind folgende Präparate zugelassen: (1) der VEGF-Antikörper Bevacizumab, (2) der Anti-VEGFR2-Antikörper Ramucirumab und (3) das rekombinante Fusionsprotein Aflibercept. Aflibercept und Ramucirumab können als Monotherapie und in Kombination mit einer Chemotherapie in vorbehandelten Patienten eingesetzt werden [1, 2, 5, 32, 33, 57].

Die Zulassung zielgerichteter Therapien in Kombination mit Chemotherapien konnte das Gesamtüberleben von mKRK-Patienten signifikant verlängern [6]. Doch trotz dieser Verbesserung sprechen viele mKRK-Patienten nach wenigen Monaten Behandlung nicht mehr oder nur noch marginal auf diese Therapeutika an. Die Ursache dafür ist eine häufige Resistenzentwicklung infolge von Mutationen im *RAS*-Gen oder im Falle von *RAS* wildtyp im *BRAF*-Gen [48, 49]. Die Folge ist letztlich eine Krankheitsprogression trotz einer etwa 50 %-igen Ansprechrate der mKRK auf die kombinierten Chemotherapien, sodass weniger als 10 % der Patienten länger als 2 Jahre überleben [60, 61].

Weitere Therapieoptionen

Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien sowie der zielgerichteten Therapien liegen mit dem oralen Multikinase-Inhibitor Regorafenib und dem oralen Zytostatikum Trifluridin/Tipiracil weitere zugelassene Optionen vor, die zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei metastasierten Patienten mit Kolorektalkarzinom führen können [1, 2, 5, 32, 33, 57]. Regorafenib ist jedoch seit April 2016 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar.

Best-Supportive-Care (BSC)

Nach Versagen der oben beschriebenen letzten Therapieoptionen sind keine weiteren zugelassenen Medikamente verfügbar. Den Patienten verbleibt damit nur noch eine Behandlung im Sinne des Best-Supportive-Care – also der Linderung von Symptomen und der Wahrung der Lebensqualität – oder im Rahmen einer klinischen Studie [57].

Therapeutischer Bedarf für Patienten mit dMMR/MSI-H

Therapie des dMMR/MSI-H mKRK

Patienten mit mKRK und dMMR/MSI-H stehen prinzipiell die gleichen Therapieoptionen zur Verfügung wie auch Patienten mit MSS oder MSI-L (siehe vorheriger Abschnitt). So durchläuft auch das Patientenkollektiv mit dMMR/MSI-H mKRK ein patientenindividuell angepasstes Therapieregime, bis die bereits erwähnten therapeutischen Optionen komplett ausgeschöpft wurden. Dabei ist herauszustellen, dass speziell die Patientengruppe mit MSI-H/dMMR im metastasierten Setting einer schlechten Prognose und einem mangelhaften Ansprechen gegenüber den herkömmlichen Wirkstoffen unterliegt [62]. Es besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf nach wirksameren und sichereren Therapievarianten, die idealerweise die Tumoresistenz der dMMR/MSI-H-Tumoren umgehen und das Überleben der Patienten verlängern können.

Immunecheckpoint-Inhibitoren

KRK mit MSI weisen neben einer erhöhten Mutationslast auch eine Überexpression immuninhibitorischer Moleküle wie PD-1 (*Programmed cell death protein 1*) auf. Immunecheckpoint-Inhibitoren, wie Nivolumab und Ipilimumab, werden daher schon länger als potentielle wirksame Therapie für diese Untergruppe innerhalb der KRK diskutiert [63].

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der den transmembranösen Rezeptor PD-1 blockiert. Dieser ist insbesondere auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen exprimiert und wird von den spezifischen Liganden PD-L1 und PD-L2 besetzt, die u. a. auf der Oberfläche von Tumorzellen zu finden sind. Besetzt ein Ligand den PD-1-Rezeptor, so führt dies zu einer Inhibierung der T-Zell-Aktivierung und es wird dadurch verhindert, dass das Tumorgewebe von den T-Zellen effektiv angegriffen wird. Während die Bindung der Liganden eine Hemmung der T-Zellen und damit eine immunsuppressive Wirkung bedingt, greift Nivolumab über eine kompetitive Blockade an der extrazellulären Bindungsstelle in diesen Signalweg ein und verhindert hierüber, dass die antitumorale T-Zell-Aktivität herunterreguliert wird.

Ipilimumab ist ein blockierender, spezifischer Antikörper gegen CTLA-4 und ermöglicht die länger anhaltende Bindung des obligaten Co-Stimulus einer T-Zell-Aktivierung über CD28 an den B7-Komplex auf antigenpräsentierenden Zellen. Trotz Expression von CTLA-4 wird somit die Stimulation und Proliferation aktivierter antigenspezifischer T-Lymphozyten aufrecht erhalten. Darüber hinaus trägt auch die selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen durch Ipilimumab zur Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen bei.

Der CTLA-4-Signalweg spielt vor allem in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ – eine Rolle. Der PD-1-Signalweg hingegen entfaltet seine Wirkung insbesondere in einer späteren Phase der Immunantwort direkt am Tumor. Bei der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab ist somit von einem sich ergänzenden komplementären Effekt auf die Immunantwort und die körpereigene Krebsabwehr auszugehen, welcher auf nicht-redundanten Mechanismen beruht [64].

Deckung therapeutischer Bedarf durch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Insgesamt stellt Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) eine dringend benötigte Therapieoption dar, die das Leben von Patienten mit dMMR/MSI-H mKRK signifikant verbessern kann [62]. Dies spiegelt sich auch in der FDA-Zulassung und dem Einzug in international anerkannte Leitlinien zur Behandlung des mKRK wider, in denen die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab bereits heute schon empfohlen wird [32, 33].

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.

Die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab umfasst grundsätzlich erwachsene Patienten mit mKRK mit dMMR/MSI-H. Darüber hinaus muss noch der Anteil an Patienten mit Vorbehandlung mit fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie betrachtet werden.

Herleitung der Inzidenz des mKRK mit dMMR/MSI-H

Inzidenz der Patienten mit Kolorektalkarzinom (KRK)

Die aktuellen Registerdaten zur Inzidenz von Krebserkrankungen lassen sich dem Deutschen Krebsregister des Robert Koch-Instituts (RKI) entnehmen [3]. Der letzte Bericht des RKI wurde im Jahr 2019 veröffentlicht und enthält epidemiologische Daten aus den Jahren 2015 und 2016. Den Angaben des RKI zufolge sind im Jahr 2016 in Deutschland 25.990 Frauen und 32.300 Männer am KRK (ICD-10 Codes C18 bis C20) erkrankt, insgesamt also 58.290 Menschen. Demnach handelt es sich bei knapp jeder achten Krebserkrankung um Darmkrebs [3].

Erkrankungsrisiko für ein Kolorektalkarzinom nach Alter und Geschlecht

Neben Risikofaktoren, die den Lebensstil der Patienten betreffen, spielen insbesondere das Geschlecht und das Alter eine entscheidende Rolle für die Wahrscheinlichkeit, an Darmkrebs zu erkranken: So sind Männer mit einem Lebenszeitrisko von 6,0 % häufiger betroffen als Frauen (4,9 %) (Tabelle 3-5) [3]. Außerdem wird anhand von Tabelle 3-5 sowie Abbildung 3-2 deutlich, dass die meisten Patienten erst im höheren Alter erkranken.

Tabelle 3-5: Risiko der Erkrankung an Darmkrebs in Deutschland nach Alter und Geschlecht (Datenbasis 2016)

Alter (Jahre)	In den nächsten 10 Jahren		Jemals	
	Erkrankungsrisiko	%	Erkrankungsrisiko	%
Männer				
35	1 : 1.100	0,1	1 : 16	6,1
45	1 : 270	0,4	1 : 16	6,1
55	1 : 90	1,1	1 : 17	6,0
65	1 : 46	2,2	1 : 18	5,4
75	1 : 35	2,9	1 : 24	4,2
Lebenszeitrisko			1 : 17	6,0
Frauen				
35	1 : 1.200	0,1	1 : 20	4,9
45	1 : 370	0,3	1 : 20	4,9

Alter (Jahre)	In den nächsten 10 Jahren		Jemals	
	Erkrankungsrisiko	%	Erkrankungsrisiko	%
55	1 : 150	0,7	1 : 21	4,7
65	1 : 78	1,3	1 : 23	4,3
75	1 : 50	2,0	1 : 29	3,5
Lebenszeitrisiko			1 : 20	4,9
Quelle: [3]				

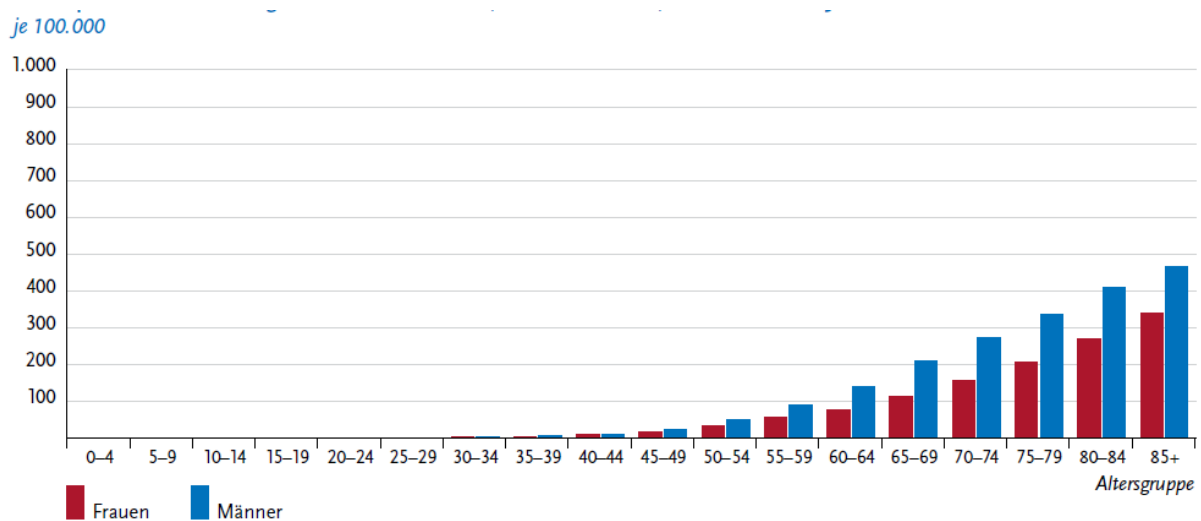


Abbildung 3-2: Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsraten bei Darmkrebs im Datenjahr 2015–2016 Quelle: [3].

Inzidenz der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK)

Patienten mit mKRK entsprechen dem Stadium IV gemäß UICC. Die Verteilung der Darmkrebs-Neudiagnosen auf die verschiedenen UICC-Stadien kann anhand von Registerdaten nachvollzogen werden, die vom RKI Bundesland-übergreifend ausgewertet wurden [3]. Eine entsprechende Übersicht findet sich in Tabelle 3-6.

Basierend auf diesen Angaben kann die Inzidenz für Patienten in Stadium IV (mKRK) berechnet werden (Tabelle 3-6); es ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 12.564 mKRK-Patienten. Zu beachten ist für diese Auswertung jedoch, dass nicht alle Registerdaten entsprechende Angaben zum UICC-Stadium enthielten. Diese Patienten wurden somit nicht berücksichtigt, was zu einer gewissen Unterschätzung der Inzidenz führt.

Tabelle 3-6: Berechnung der jährlichen Neudiagnosen des KRK in Stadium IV

Stadium	Verteilung der Neudiagnosen nach UICC-Stadien ^a (%)		Inzidenz (n)		
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Gesamt
Stadium I	19	20	4.938	6.460	11.398
Stadium II	30	28	7.797	9.044	16.841
Stadium III	30	30	7.797	9.690	17.487
Stadium IV	21	22	5.458	7.106	12.564
gesamt	100	100	25.990	32.300	58.290

a: Daten für Deutschland 2015–2016, basierend auf gültigen Werten. Quelle: [3]

Zu diesen Neudiagnosen im Stadium IV gesellen sich zusätzlich Fälle von progredienten Patienten, deren Krebserkrankung innerhalb eines Jahres aus Stadium II oder III in Stadium IV fortschreitet. Insgesamt treten bei 45 bis 50 % der Patienten mit KRK Metastasen auf [65]. Für Patienten im Stadium II finden sich in der Literatur Progressionsraten für eine Fernmetastasierung zwischen 8,0 % und 20,8 % [66-69]. Im Mittelwert, gewichtet nach Patientenzahlen, entspricht dies 14,77 % der Patienten. Nach den oben berechneten Inzidenzen für Stadium II gehen daher in einem Jahr 14,77 % von 16.841 Patienten = 2.487 Patienten aus Stadium II in Stadium IV über. Im Stadium III entwickeln zwischen 26 % und 54,5 % der Patienten Fernmetastasen; der nach Patientenzahlen gewichtete Mittelwert beträgt 29,14 % [66-69]. Daher wird angenommen, dass 5.096 Patienten (29,14 % von 17.487 Patienten) in Stadium III in einem Jahr progredient werden.

Insgesamt wird somit angenommen, dass in einem Jahr 7.583 Patienten aus Stadium II oder Stadium III in Stadium IV des KRK übergehen, welche zu den 12.564 Patienten in Stadium IV addiert werden. Insgesamt ist daher innerhalb eines Jahres insgesamt mit 20.147 Neudiagnosen des KRK im Stadium IV zu rechnen.

Inzidenz der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H (mKRK dMMR/MSI-H)

Die Inzidenz von KRK im Stadium IV mit dMMR oder MSI-H liegt je nach Literaturangabe zwischen 3,5 % und 6,5 % [25, 38, 39, 55, 70]. Im Durchschnitt, gewichtet nach Patientenzahlen der Publikationen, liegt der Anteil an Patienten mit dMMR oder MSI-H im Indikationsgebiet bei 5,03 %.

Insgesamt beläuft sich die Zahl an Neudiagnosen mit mKRK im Stadium IV mit dMMR oder MSI-H auf 1.013 Patienten pro Jahr.

Tabelle 3-7: Herleitung der Inzidenz des mKRK mit dMMR/MSI-H

Neudiagnose Patienten pro Jahr mit...	Faktor	Inzidenz
Darmkrebs	-	58.290
Darmkrebs im Stadium IV bei Diagnosestellung	Frauen: 21 %, Männer: 22 %	12.564
Darmkrebs im Stadium IV durch Progression aus Stadium II bzw. III	14,77 % bzw. 29,14 %	7.584
Darmkrebs im Stadium IV (gesamt)	-	20.147
Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H	5,03 %	1.013
dMMR: defizientes Mismatch-Reparatursystem; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität		

Herleitung der Prävalenz des mKRK in Stadium IV mit MSI-H

In der verfügbaren, publizierten Literatur lassen sich keine zuverlässigen Informationen über die Prävalenz des mKRK in Deutschland oder international identifizieren. Unter der Annahme eines epidemiologischen Fließgleichgewichts lässt sich die Prävalenz anhand der Überlebenszeit berechnen [71].

$$\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz} \times \text{Überlebenszeit}$$

Das Gesamtüberleben bei mKRK mit MSI-H wurde in verschiedenen Studien untersucht. Die Publikation von Venderbosch et al. aus dem Jahr 2014 präsentiert gepoolte Daten aus den CAIRO-, CAIRO2-, COIN- und FOCUS-Studien [38]. In diesen vier Phase III-Studien wurde das Gesamtüberleben an insgesamt 153 Patienten mit mKRK und MSI-H in der ersten Therapielinie ausgewertet (Tabelle 3-8). Das Ergebnis ist ein medianes Gesamtüberleben von etwa 13,6 Monaten für mKRK-Patienten mit dMMR. Vergleichbare Überlebenszeiten identifizierten Goldstein et al. mit 15,4 Monaten (55 Patienten), Kim et al. mit 15,68 Monaten (23 Patienten) sowie Koopman et al. mit 10,2 Monaten (15 Patienten). Das höchste mediane Überleben wurde von Nöpel-Dünnebacke et al. mit 17,6 Monaten (41 Patienten) ermittelt [39, 70, 72, 73]. Das gewichtete mediane Überleben beträgt:

Überlebenszeit (mKRK mit MSI-H):

$$\left(\frac{153}{287} \times 13,6 + \frac{55}{287} \times 15,4 + \frac{23}{287} \times 15,68 + \frac{15}{287} \times 10,2 + \frac{41}{287} \times 17,6 \right) \text{ Monate}$$

$$= 14,51 \text{ Monate}$$

Tabelle 3-8: Prävalenzangaben zum MSI-H mKRR in der Literatur

Quelle	Medianes Gesamtüberleben (Monate)	Patientenzahl
Venderbosch et al. (2014)	13,6	153
Goldstein et al. (2014)	15,4	55
Kim et al. (2011)	15,68	23
Koopman et al. (2009)	10,2	15
Nöpel-Dünnebacke et al. (2017)	17,6	41
Summe		287
Gewichtetes medianes Überleben	14,51	
MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität		

Die Studien von Venderbosch und Nöpel-Dünnebacke betrafen die meisten Patienten (153 von 287 = 67,59 %). Da keine Ländereffekte auf die Überlebenszeit bei mKRR-Patienten mit dMMR/MSI-H bekannt sind, ist – für die Daten, die sich nicht ohnehin auf Deutschland beziehen – von einer Übertragbarkeit der Überlebenszeiten auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Eine Unsicherheit bezüglich der Überlebenszeiten verbleibt insofern, als dass die betreffenden Patienten keiner eindeutigen Therapielinie zuzuordnen waren, so dass die Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nicht völlig scharf abgebildet wird (d. h. Patienten mit Fluoropyrimidin-basierter Vortherapie). Es ist wahrscheinlich, dass insbesondere Patienten im späten Behandlungsverlauf, wenn sie nur noch für Best-Supportive-Care in Frage kommen, eine kürzere Überlebenszeit als die hier angenommene aufweisen und die vorliegende Berechnung daher eine Überschätzung darstellt.

Fazit der Prävalenz in der Zielpopulation

Im vorhergehenden Abschnitt wurde die Inzidenz des mKRR im Stadium IV mit MSI-H mit 1.013 Patienten beziffert. Nach Anwendung der Formel von Freeman ergibt sich für diese Patientenpopulation eine Prävalenz von 1.226 Patienten pro Jahr:

$$1.013 \text{ Patienten pro Jahr} \times 14,51 \text{ Monate} = 1.013 \text{ Patienten pro Jahr} \times 1,21 \text{ Jahre}$$

$$= \mathbf{1.226 \text{ Patienten im Beobachtungszeitraum von einem Jahr}}$$

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.

In der Veröffentlichung des RKI zum Thema Krebs in Deutschland aus dem Jahr 2019 sind sowohl historische Daten als auch Prognosen für die Erkrankungsrate und die Neuerkrankungen für Darmkrebs aufgeführt [3]. Sowohl für die Erkrankungsrate als auch die

Zahl der Neuerkrankungen ist anhand der historischen Daten ein abnehmender Trend zu erkennen, der sich auch in den Prognosen fortführt.

Zudem lassen sich über das Zentrum für Krebsregisterdaten Informationen zur altersstandardisierten Inzidenz und zur rohen Prävalenz für die Jahre 2004 bis 2016 abrufen [74, 75]. Anhand dieser Daten lässt sich mittels einer linearen Regression ebenfalls ein Trend zur zeitlichen Entwicklung ableiten, um die Entwicklung für die nächsten fünf Jahre, also bis ins Jahr 2026 abzuschätzen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz bei Darmkrebs

	Inzidenz ^a		Prävalenz ^b	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
2004	44,1	68,3	61,6	72,6
2005	43,7	65,5	62,9	71,2
2006	42,1	64,9	61,4	73,3
2007	41,6	65,5	62,1	75
2008	40,7	66,1	61,6	77,4
2009	38,7	61,9	59,7	74
2010	37	59	57,8	71,8
2011	37,1	58,9	57,6	71
2012	34,4	56,7	55	71,2
2013	34,3	54,9	55	69,8
2014	33,8	53,5	54,4	69
2015	33	52,7	53,4	67,8
2016	31,8	50,7	51,7	66
2026 (Prognose)	20,6	36,3	43,0	62,4
a: Altersstandardisierte Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner				
b: Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner				
Quelle: [74, 75]				

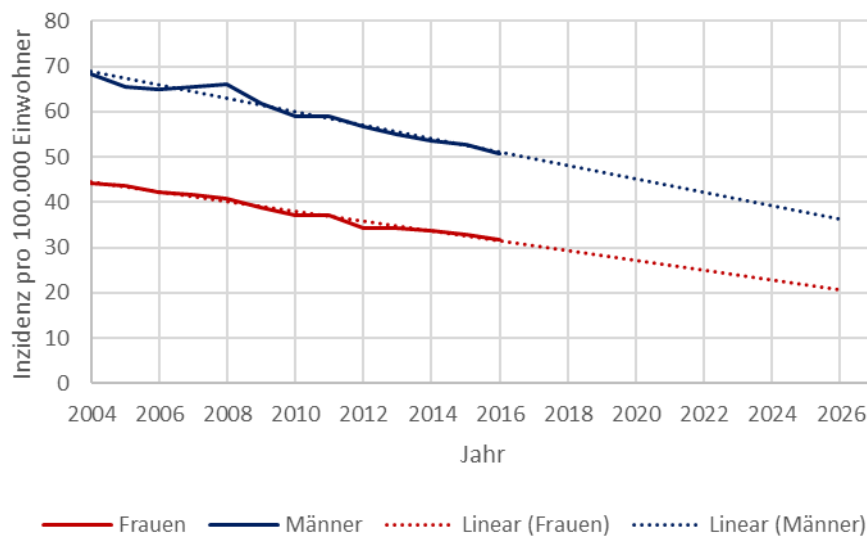


Abbildung 3-3: Prognose der Inzidenz bei Darmkrebs. Quelle: Eigene Abbildung.

Die lineare Regression für die Inzidenz bei Männern folgt der Formel:

$$y = -1,4769x + 3028,5 \text{ mit } R^2 = 0,9561,$$

y: Schätzer der Erkrankungsrate

für Frauen:

x: Jahr

$$y = -0,9806x + 2209,1 \text{ mit } R^2 = 0,9806$$

R^2 : Bestimmtheitsmaß

Das Bestimmtheitsmaß R^2 beschreibt die Güte der linearen Regression und kann Werte zwischen 0 und maximal 1,0 annehmen. R^2 der Regression für die altersstandardisierte Inzidenz bei Darmkrebs beträgt für beide Geschlechter zwischen 0,96 und 0,98 und weist dem Modell somit eine gute Passgenauigkeit aus, um die vorhandenen Werte abzubilden.

Entsprechend kann man sowohl für Männer als auch für Frauen von einer abnehmenden Inzidenz ausgehen. Der Schätzung aus dem linearen Regressionsmodell nach beträgt diese im Jahr 2026 für Männer etwa 36,3 und für Frauen etwa 20,6 pro 100.000 Einwohner, was einem Rückgang im Bereich von etwa 30 % entsprechen würde (Abbildung 3-3).

Ähnlich verhält sich die Prognose über die Entwicklung der Prävalenz (Abbildung 3-4).

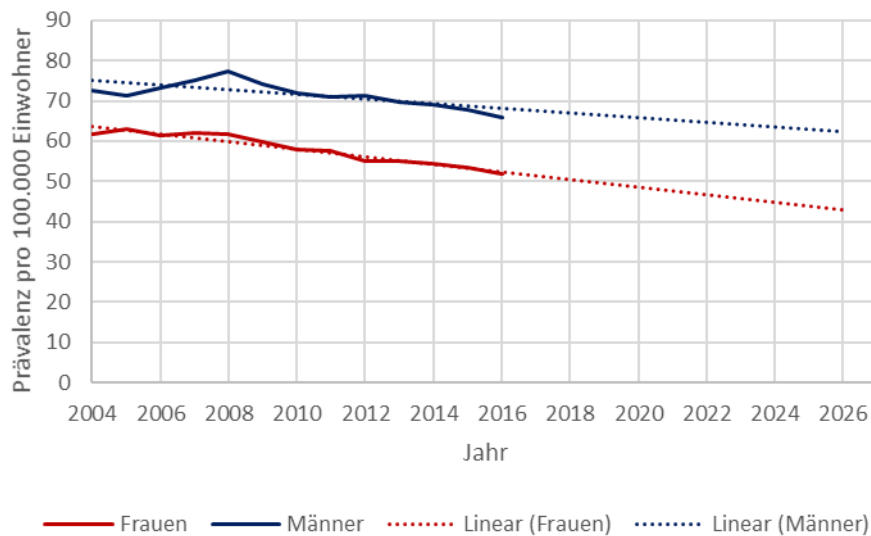


Abbildung 3-4: Prognose der Prävalenz bei Darmkrebs. Quelle: Eigene Abbildung.

Die lineare Regression für die Prävalenz bei Männern folgt der Formel:

$$y = -0,578x + 1229 \text{ mit } R^2 = 0,542$$

y: Schätzer der Sterberate

für Frauen:

x: Jahr

$$y = -0,9423x + 1952,1 \text{ mit } R^2 = 0,9331$$

R²: Bestimmtheitsmaß

Das Bestimmtheitsmaß ist für die männlichen Patienten mit Darmkrebs ($R^2 = 0,542$) nicht optimal, daher ist eine Prognose anhand des hier dargestellten linearen Modells kritisch zu hinterfragen. Im Gegensatz dazu ist das Bestimmtheitsmaß für Frauen gut ($R^2=0,9331$).

Auf Basis dieser linearen Regressionsmodelle ist sowohl für Männer als auch für Frauen mit einer abnehmenden Prävalenz zu rechnen. Der vorliegenden Schätzung nach beträgt diese im Jahr 2026 für Männer etwa 62 und für Frauen etwa 43 Fälle pro 100.000 Einwohner. Dies entspricht einer Differenz zwischen 2016 und 2026 von jeweils 5 % bzw. 17 %.

Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz nehmen in den nächsten Jahren daher wahrscheinlich ab. Eine mögliche Erklärung ist die Verbesserung der Krankheitsverhütung durch vermehrt rechtzeitig durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen und eine gesündere Lebensführung.

Insgesamt ist in den nächsten Jahren mit einer leichten Abnahme der Inzidenz und Prävalenz des KRK und somit auch des mKRK zu rechnen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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)
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	399 - 540	351 - 475

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Verteilung der Patienten mit Kolorektalkarzinom im Stadium IV mit dMMR / MSI-H auf Therapielinien

Die Zulassung von Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bezieht sich auf Patienten, die bereits mit einer fluoropyrimidinbasierten Kombinationstherapie behandelt wurden [76]. Unter Fluoropyrimidin-basierten Kombinationstherapien sind 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX), 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI), 5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) zu verstehen. Zudem können diese Dublett- oder Triplett-Chemotherapien mit gezielten Therapien kombiniert werden.

Zur Identifikation der Zielpopulation müssen daher die bereits initial mit einer Chemotherapie behandelten Patienten von denen differenziert werden, die entweder (noch) gar nicht oder nicht mit einer Fluoropyrimidin-basierten Therapie behandelt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten eine indikationskonforme Behandlung zum erstmöglichen Zeitpunkt erhalten.

Therapieverweigerer

Patienten mit mKRK-Diagnose (= inzidente Patienten) können eine systemische Chemotherapie erhalten. Es ist anzunehmen, dass nicht alle Patienten chemotherapeutisch behandelt werden, sondern dass ein gewisser Anteil die Behandlung verweigert.

Literaturangaben zu Patientenanteilen mit mKRK, die eine Chemotherapie ablehnen, konnten nicht identifiziert werden. In einer Publikation von El Shayed wird jedoch ein Anteil von 9 % der Patienten mit Kolonkarzinom berichtet, der eine adjuvante Chemotherapie ablehnt [77]. Gemäß Puts et al. lehnen 15,2 % älterer Krebspatienten eine Behandlung vollständig ab [78]. Im Durchschnitt beläuft sich der Anteil an Krebspatienten, der eine Chemotherapie teilweise oder vollständig ablehnt, auf 3 – 19 % [79]. Die identifizierte Evidenz betrifft nicht spezifisch die für das Anwendungsgebiet relevante Patientenpopulation mit mKRK und dMMR/MSI-H oder beschränkt sich auf ältere Patienten. Daher wird ein konservativer Patientenanteil von 3 % angenommen, der eine Chemotherapie ablehnt. Der wahre Anteil der Therapieverweigerer ist vermutlich jedoch wesentlich höher.

Für die vorliegende Population entsprechen 3 % Therapieverweigerer 37 Patienten, d. h. 1.189 Patienten mit mKRK und dMMR/MSI-H erhalten eine Therapie nach Diagnosestellung:

1.226 Patienten × 97,00 % = 1.189 Patienten

Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie als Vortherapie

Patienten, die für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Indikationsgebiet in Frage kommen, müssen zuvor eine fluoropyrimidinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben. Knopf et al. haben eine Aufstellung der häufigsten Therapieregime bei mKRK verfasst [80]. Die Ergebnisse basieren auf einer Kohorte aus 1.066 Patienten mit mKRK aus einer US-amerikanischen Datenbank (siehe Tabelle 3-11). Der Publikation lassen sich keine Angaben über die Abstammung oder die Ethnie der eingeschlossenen Patienten entnehmen.

Tabelle 3-11: Verteilung der Therapieregime in der initialen mKRK-Therapie

Behandlungsregime	n (%)
Erstlinientherapie	1.066 (100,00)
FOLFOX + Bevacizumab	368 (34,52)
FOLFOX	162 (15,20)
FOLFIRI + Bevacizumab	88 (8,26)
5-FU	46 (4,32)

Capecitabin	44 (4,13)
5-FU/LV	40 (3,75)
Bevacizumab	34 (3,19)
FOLFIRI	32 (3,00)
5-FU/LV + Bevacizumab	19 (1,78)
Andere	188 (17,64)
Fett markierte Zeilen bezeichnen Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-therapieregime.	
5-FU: 5-Fluorouracil; LV: Leucovorin (Folinsäure); FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan	
Quelle: [80]	

Eine Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie mit Oxaliplatin oder Irinotecan bzw. mit Bevacizumab als VEGF-Inhibitor erhalten demnach durchschnittlich 669 von 1.066 Patienten (62,76 %) in der initialen Therapie nach Diagnosestellung. Dies entspricht 746 Patienten mit mKRK und dMMR/MSI-H:

1.189 Patienten × 62,76 % = 746 Patienten

Patienten mit Folgetherapie nach Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Zur Bestimmung des Patientenanteils, der nach der initialen Behandlung eine weitere Therapie erhält, lassen sich mehrere Quellen heranziehen. Strohbach et al. haben im Jahr 2011 eine Zusammenstellung des Therapieverlaufs von 3.947 Patienten mit Kolorektalkarzinom in der ambulanten Versorgung in Deutschland zusammengestellt [81]. Knopf et al. zeigen den gesamten Therapieverlauf von 1.066 Patienten mit mKRK im Beobachtungszeitraum [80]. Eine kleinere, aber aktuellere Kohortenstudie an 420 italienischen Patienten mit mKRK aus dem Jahr 2017 erfasst gleichfalls den gesamten Therapieverlauf [82]. Demnach stehen Daten von insgesamt 4.501 Patienten zur Verfügung, anhand derer die Einleitung einer Folgetherapie ermittelt werden kann.

Tabelle 3-12: Übergang von Patienten mit mKRK zu einer Folgetherapie

Übergang	Übergang aus einer Therapielinie in eine höhere Therapielinie			
	Strohbach 2011	Knopf 2013	Tampellini 2017	Mittelwert
Populationsgröße	3.015	1.066	420	
1. Linie in 2. Linie	2.035/3.014 = 67,50%	591/1.066 = 55,44%	277/420 = 65,95%	62,96%
2. Linie in 3. Linie	974/2.035 = 47,85%	278/591 = 47,04%	143/277 = 51,62%	48,84%
3. Linie in 4. Linie	422/974 = 43,34%	N/A	56/143 = 39,16%	41,25%
N/A: nicht berichtet				
Quellen: [80-82]				

Diese Daten sind in ihrer Aussagekraft zum Teil eingeschränkt. Die Angaben von Strohbach et al. beziehen sich möglicherweise nicht ausschließlich auf das Kolorektalkarzinom im Stadium IV, obwohl der Titel der Veröffentlichung von einer Subgruppenanalyse beim metastasierten Kolorektalkarzinom spricht. Für die Daten von Knopf et al. aus den USA fehlen Angaben zur Ethnizität, so dass eine Übertragbarkeit auf Deutschland nicht eindeutig ist. In ihrer Gesamtheit stellen diese Daten dennoch eine solide Basis zur Schätzung der Vorbehandlung und zur Herleitung der Patienten in der Zielpopulation dar.

Im Durchschnitt gehen demnach 62,96 % der Patienten eine Folgetherapie ein. Dementsprechend sind 470 Patienten nach einer vorhergehenden Fluoropyrimidin-basierten Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu erwarten:

746 Patienten × 62,96 % = 470 Patienten

Berücksichtigung von Unsicherheiten

Um die oben erwähnten Unsicherheiten angemessen zu berücksichtigen, wurde eine allgemeine Abweichung der Patientenzahlen von 15 % als plausibel erachtet. Dementsprechend kann im Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Population von 399 bis 540 Patienten gerechnet werden.

470 Patienten ± 15 % = 399 bis 540 Patienten

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung Zielpopulation innerhalb der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurde von einem Anteil von 87,83 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Dieser Wert basiert auf 73.047.291 Mitgliedern der GKV im Jahr 2019 bei einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.166.711 Menschen im gleichen Jahr [83, 84]. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Zielpopulation ungleich zwischen GKV und privater Krankenversicherung verteilt ist. Die Gesamtzahl der Patienten wurde daher gemäß des Marktanteils der GKV angepasst.

Insgesamt befinden sich zwischen 351 und 475 Patienten in der Population der GKV-Patienten mit mKRR mit dMMR/MSI-H und einer vorhergehenden Fluoropyrimidin-basierten Kombinationstherapie:

(399 bis 540 Patienten) × 87,83 % = 351 bis 475 Patienten

Tabelle 3-13: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Eigenschaften der Patientenpopulation	Faktor	Inzidenz
Darmkrebs (ICD-10: C18 – C20)	100,00%	58.290
Darmkrebs im Stadium IV bei Diagnosestellung	Frauen: 21 %	12.564

	Männer: 22 %	
Darmkrebs im Stadium IV durch Progression aus Stadium II oder III	14,77 % bzw. 29,14 %	7.584
Darmkrebs im Stadium IV (gesamt)		20.147
mKRK mit dMMR/MSI-H	5,03 %	1.013
mKRK mit dMMR/MSI-H unter Berücksichtigung der Prävalenz	121 %	1.226
Patienten ohne Therapieverweigerer	97,00 %	1.189
Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie als Vortherapie	62,76 %	746
Patienten mit Folgetherapie	62,96 %	470
Berücksichtigung von Unsicherheiten	± 15 %	399 - 540
GKV-Patienten in der Zielpopulation	87,83 %	351 - 475
dMMR: defizientes Mismatch-Reparatursystem; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	Erwachsene mit mKRK und dMMR/MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	Nicht quantifizierbar	351 - 475

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist zugelassen für Erwachsene mit mKRK und dMMR/MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie. Es bestehen keine weiteren Einschränkungen, so dass der Zusatznutzen für die gesamte

Patientenpopulation gilt. Der Zusatznutzen wurde in Modul 4 O bestimmt. Die Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist Abschnitt 3.2.4 zu entnehmen.

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.

Die Beschreibung der Erkrankung wurde anhand von Primärliteratur, (m)KRK-spezifischen Reviews und deutschen sowie internationalen Leitlinien verfasst. Dafür wurde eine zielgerichtete Literaturrecherche durchgeführt.

Die epidemiologischen Betrachtungen in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 erfolgten auf Basis der Registerdaten des Robert Koch-Instituts sowie anhand der öffentlichen Daten weiterer, referenzierter Krebsregister. Zudem wurden sowohl Primärliteratur als auch Reviews gesichtet. Die Angaben zur Anzahl der GKV-Mitglieder stammen vom Bundesministerium für Gesundheit und wurden mit statistischen Angaben zur Bevölkerung in Deutschland vom Statistischen Bundesamt verknüpft.

Die Berechnung der epidemiologischen Angaben erfolgte mithilfe von Microsoft® Office Excel®. Das verwendete Modell ist zur besseren Nachvollziehbarkeit der einzelnen Berechnungsschritte hinterlegt [85].

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. Onkopedia (2018): Kolonkarzinom. [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
2. Onkopedia (2018): Rektumkarzinom. [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
3. Robert Koch-Institut (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
4. Wittekind C (2017): Kolon und Rektum. In: Wittekind C: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 97-102.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. (2016): ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*; 27(8):1386-422.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group (2014): Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 25(Supplement 3):iii1–iii9.
7. Howlander N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. (2020): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/.
8. Klinisches Krebsregister Chemnitz, Zwickau KK (2020): Kolorektale Karzinome C18-C20 - Stand 02.11.2020. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: http://tumorzentrum-chemnitz.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c18-20_c-z.pdf.
9. Tumorregister München (2020): ICD-10 C18: Kolonkarzinom - Survival. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC18_G-ICD-10-C18-Kolonkarzinom-Survival.pdf.
10. Tumorregister München (2020): ICD-10 C19, C20: Rektumkarzinom - Survival. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1920G-ICD-10-C19-C20-Rektumkarzinom-Survival.pdf>.
11. Muller MF, Ibrahim AE, Arends MJ (2016): Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Archiv*; 469(2):125-34.
12. Huret JL, Ahmad M, Arsaban M, Bernheim A, Cigna J, Desangles F, et al. (2013): Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology in 2013. *Nucleic acids research*; 41(Database issue):D920-4.
13. Pino MS, Chung DC (2011): Microsatellite instability in the management of colorectal cancer. *Expert review of gastroenterology & hepatology*; 5(3):385-99.

14. Grady WM, Markowitz SD (2015): The Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer and Its Potential Application to Colorectal Cancer Screening. *Digestive Diseases and Sciences*; 60(3):762-72.
15. Jass JR (2007): Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*; 50(1):113-30.
16. Chen W, Swanson BJ, Frankel WL (2017): Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagnostic Pathology*; 12(1):24.
17. Setaffy L, Langner C (2015): Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Polish Journal of Pathology*; 66(3):203-18.
18. Ryan E, Sheahan K, Creavin B, Mohan HM, Winter DC (2017): The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. *Critical reviews in oncology/hematology*; 116:38-57.
19. Engeland Mv, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG (2011): Colorectal Cancer Epigenetics: Complex Simplicity. *Journal of Clinical Oncology*; 29(10):1382-91.
20. Whiffin N, Hosking FJ, Farrington SM, Palles C, Dobbins SE, Zgaga L, et al. (2014): Identification of susceptibility loci for colorectal cancer in a genome-wide meta-analysis. *Human Molecular Genetics*; 23(17):4729-37.
21. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW (2010): Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*; 138(6):2044-58.
22. O'Kane GM, Ryan É, McVeigh TP, Creavin B, Hyland JM, O'Donoghue DP, et al. (2017): Screening for mismatch repair deficiency in colorectal cancer: data from three academic medical centers. *Cancer Medicine*; 6(6):1465-72.
23. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle Adl, Rüschoff J, et al. (2004): Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*; 96(4):261-8.
24. Boland CR, Goel A (2010): Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*; 138(6):2073-87.e3.
25. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, Takahashi A, Arai Y, Yamada M, et al. (2017): Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer research*; 37(1):239-47.
26. Ogino S, Goel A (2008): Molecular Classification and Correlates in Colorectal Cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*; 10(1):13-27.
27. Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA (2015): Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. *Current treatment options in oncology*; 16(7):30.
28. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. (2015): The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*; 21(11):1350-6.
29. Lynch PM, Lynch HT, Harris RE (1977): Hereditary proximal colonic cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*; 20(8):661-8.
30. Popat S, Hubner R, Houlston RS (2005): Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 23(3):609-18.
31. Walther A, Houlston R, Tomlinson I (2008): Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut*; 57(7):941-50.
32. NCCN (2021): Colon Cancer. [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

33. NCCN (2020): Rectal Cancer. [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
34. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, et al. (2012): Integrated Analysis of Molecular and Clinical Prognostic Factors in Stage II/III Colon Cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute; 104(21):1635-46.
35. Mohan HM, Ryan E, Balasubramanian I, Kennelly R, Geraghty R, Sclafani F, et al. (2016): Microsatellite instability is associated with reduced disease specific survival in stage III colon cancer. European Journal of Surgical Oncology (EJSO); 42(11):1680-6.
36. Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, et al. (2013): Somatic Profiling of the Epidermal Growth Factor Receptor Pathway in Tumors from Patients with Advanced Colorectal Cancer Treated with Chemotherapy ± Cetuximab. Clinical Cancer Research; 19(15):4104-13.
37. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. (2011): Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer; 117(20):4623-32.
38. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan T, Smith C, Cheadle J, Fisher D, et al. (2014): Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies. Clinical Cancer Research; 20(20):5322-30.
39. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, Ligtenberg MJL, Hoogerbrugge N, Antonini NF, et al. (2009): Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. British Journal of Cancer; 100(2):266-73.
40. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT, et al. (2004): Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. Gastroenterology; 126(2):394-401.
41. Kocarnik JM, Shiovitz S, Phipps AI (2015): Molecular phenotypes of colorectal cancer and potential clinical applications. Gastroenterology Report; 3(4):269-76.
42. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. (2003): Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. New England Journal of Medicine; 349(3):247-57.
43. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. (2010): Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 28(20):3219-26.
44. Li X, Li X, Liao D, Wang X, Wu Z, Nie J, et al. (2015): Elevated microRNA-23a Expression Enhances the Chemoresistance of Colorectal Cancer Cells with Microsatellite Instability to 5-Fluorouracil by Directly Targeting ABCF1. Current Protein and Peptide Science; 16(4):301-9.
45. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS (2015): Colorectal cancer: Metastases to a single organ. World J Gastroenterol; 21(41):11767-76.
46. Kim JH, Park HE, Cho N-Y, Lee HS, Kang GH (2016): Characterisation of PD-L1-positive subsets of microsatellite-unstable colorectal cancers. British Journal of Cancer; 115(4):490-6.
47. Sforza V, Martinelli E, Ciardiello F, Gambardella V, Napolitano S, Martini G, et al. (2016): Mechanisms of resistance to anti-epidermal growth factor receptor inhibitors in metastatic colorectal cancer. World J Gastroenterol; 22(28):6345-61.

48. Hynes NE, Lane HA (2005): ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nature Reviews Cancer*; 5(5):341-54.
49. Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, Sforza V, Ciardiello D, et al. (2017): Present and future of metastatic colorectal cancer treatment: A review of new candidate targets. *World J Gastroenterol*; 23(26):4675-88.
50. Roma C, Rachiglio AM, Pasquale R, Fenizia F, Iannaccone A, Tatangelo F, et al. (2016): BRAF V600E mutation in metastatic colorectal cancer: Methods of detection and correlation with clinical and pathologic features. *Cancer Biology & Therapy*; 17(8):840-8.
51. Di Nicolantonio F, Arena S, Tabernero J, Grosso S, Molinari F, Macarulla T, et al. (2010): Deregulation of the PI3K and KRAS signaling pathways in human cancer cells determines their response to everolimus. *The Journal of Clinical Investigation*; 120(8):2858-66.
52. Vilar E, Gruber SB (2010): Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nature Reviews Clinical Oncology*; 7(3):153-62.
53. Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, et al. (2007): Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*; 99(4):291-9.
54. Roth U, Razawi H, Hommer J, Engelmann K, Schwientek T, Müller S, et al. (2010): Differential expression proteomics of human colorectal cancer based on a syngeneic cellular model for the progression of adenoma to carcinoma. *PROTEOMICS*; 10(2):194-202.
55. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Yamauchi M, Nishihara R, et al. (2013): Microsatellite Instability and BRAF Mutation Testing in Colorectal Cancer Prognostication. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*; 105(15):1151-6.
56. Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, Mavroudis D, Bairaktari E, Arvanity H, et al. (2010): BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *British Journal of Cancer*; 102(12):1762-8.
57. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. AWMF. [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>.
58. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. (2017): Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *American Journal of Clinical Pathology*; 147(3):221-60.
59. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. (2014): Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Oncology*; 15(6):569-79.
60. Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S (2016): High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Familial Cancer*; 15(3):405-12.
61. Maurel J, Postigo A (2015): Prognostic and Predictive Biomarkers in Colorectal Cancer. From the Preclinical Setting to Clinical Practice. *Current Cancer Drug Targets*; 15(8):703-15.

62. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. (2018): Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 36(8):773-9.
63. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. (2015): The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer discovery*; 5(1):43-51.
64. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP (2010): PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 107(9):4275-80.
65. Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, Curti S, Ottone M, Dall'Olio FG, et al. (2016): Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: literature review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*; 22(2):519-33.
66. Asano H, Kojima K, Ogino N, Fukano H, Ohara Y, Shinozuka N (2017): Postoperative recurrence and risk factors of colorectal cancer perforation. *International journal of colorectal disease*; 32(3):419-24.
67. Beck DE, Reickert CA, Margolin DA, Whitlow CB, Timmcke AE, Hicks TC (2006): Local Recurrence, Distant Recurrence and Survival of Rectal Cancer. *Ochsner Journal*; 6(2):59-63.
68. Mejri N, Dridi M, Labidi S, El Benna H, Daoud N, Boussen H (2017): Annual hazard rate of relapse of stage II and III colorectal cancer after primary therapy. *Clinical and Translational Oncology*; 19(12):1524-30.
69. Tokodai K, Narimatsu H, Nishida A, Takaya K, Hara Y, Kawagishi N, et al. (2016): Risk factors for recurrence in stage II/III colorectal cancer patients treated with curative surgery: The impact of postoperative tumor markers and an infiltrative growth pattern. *Journal of Surgical Oncology*; 114(3):368-74.
70. Noepel-Duennebacke S, Juette H, Schulmann K, Graeven U, Porschen R, Stoehlmacher J, et al. (2017): Association of high microsatellite instability (MSI-H) with a high immunoscore (IS) compared to PD-L1 expression and increased survival in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with oxaliplatin (Ox) and fluoropyrimidine (FP): A pooled analysis of the AIO KKR 0207 and RO91 trials. *Journal of Clinical Oncology*; 35(15_suppl):3595-.
71. Freemantle J, Hutchison GB (1980): PREVALENCE, INCIDENCE AND DURATION. *American Journal of Epidemiology*; 112(5):707-23.
72. Goldstein J, Tran B, Ensor J, Gibbs P, Wong HL, Wong SF, et al. (2014): Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Annals of Oncology*; 25(5):1032-8.
73. Kim JE, Hong YS, Ryu M-H, Lee J-L, Chang HM, Lim S-B, et al. (2011): Association between deficient mismatch repair system and efficacy to irinotecan-containing chemotherapy in metastatic colon cancer. *Cancer Science*; 102(9):1706-11.
74. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020): Inzidenz - Altersstandardisiert (2004-2016). [Zugriff: 16.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
75. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020): Prävalenz - Rohe Rate (2004-2016). [Zugriff: 16.11.2020]. URL:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
76. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 77. El Shayeb M, Scarfe A, Yasui Y, Winget M (2012): Reasons physicians do not recommend and patients refuse adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population based chart review. BMC Research Notes; 5(1):269.
 78. Puts MTE, Monette J, Girre V, Wolfson C, Monette M, Batist G, et al. (2010): Characteristics of older newly diagnosed cancer patients refusing cancer treatments. Supportive Care in Cancer; 18(8):969-74.
 79. Frenkel M (2013): Refusing Treatment. The oncologist; 18(5):634-6.
 80. Knopf KB, Iqbal SU, Thompson SF, Malangone E, Gorritz-Kindu M, Stern L, et al. (2013): Survival outcomes in U.S. patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective database analysis. Journal of Clinical Oncology; 31(15_suppl):e14576-e.
 81. Strohbach F (2011): Subgruppenanalyse des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der ambulanten Versorgung (3.937 Patienten) - Hannover-Meeting „State of the Art“ 21./22.01.2011. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: <https://www.rgb-onkologie.de/en/publikationen/details/file/64ec2ea0f4e34367323756b9a18d6939/?eID=downloadManager>.
 82. Tampellini M, Di Maio M, Baratelli C, Anania L, Brizzi MP, Sonetto C, et al. (2017): Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer in a Real-World Scenario: Probability of Receiving Second and Further Lines of Therapy and Description of Clinical Benefit. Clinical colorectal cancer; 16(4):372-6.
 83. Statistisches Bundesamt (2020): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2019. [Zugriff: 16.11.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
 84. Bundesministerium für Gesundheit (2020): Gesetzliche Krankenversicherung - Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019. [Zugriff: 16.11.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
 85. Bristol-Myers Squibb (2021): Excel-Modell zur Berechnung der epidemiologischen Angaben im Anwendungsgebiet "Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie" in der Nutzenbewertung von Nivolumab (OPDIVO®).

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 3-15 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 3-15 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 3-15: 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				
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie	Zyklisch: 4 Dosen Nivolumab + Ipilimumab 1× alle 3 Wochen (Initialtherapie über 12 Wochen) gefolgt von Nivolumab 1× alle 2 Wochen (Erhaltungstherapie)	4 (Nivolumab + Ipilimumab Initialtherapie) 20,1 (Nivolumab Erhaltungstherapie)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell)				
FOLFIRI ¹⁾	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie	Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1	1
FOLFIRI ¹⁾ + Bevacizumab		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1	1
FOLFIRI ¹⁾ + Aflibercept		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1	1
FOLFIRI ¹⁾ + Ramucirumab		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1	1
FOLFIRI ¹⁾ + Cetuximab		Zyklisch: FOLFIRI 1× alle 2 Wochen + Cetuximab 1× wöchentlich (Initialtherapie + Erhaltungstherapie)	26,1 (FOLFIRI) 1 (Cetuximab Initialtherapie) 51,1 (Cetuximab Erhaltungstherapie)	1
FOLFIRI ¹⁾ + Panitumumab		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1	1
FOLFOX ²⁾		Zyklisch: 5-Fluorouracil + Folinsäure 1× alle 2 Wochen an Tag 1–2 + Oxaliplatin 1× alle 2 Wochen	24 (5-Fluorouracil + Folinsäure) 12 (Oxaliplatin)	1
FOLFOX ²⁾ + Bevacizumab		Zyklisch: 5-Fluorouracil + Folinsäure 1× alle 2 Wochen an Tag 1–2 +	24 (5-Fluorouracil + Folinsäure) 12 (Oxaliplatin)	1

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

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)
		Oxaliplatin 1× alle 2 Wochen + Bevacizumab 1× alle 2 Wochen	26,1 (Bevacizumab)	
CAPOX ³⁾		Zyklisch: Capecitabin 2× täglich über 2 Wochen gefolgt von 1 Woche Therapiepause + Oxaliplatin 1× alle 3 Wochen	112 (Capecitabin) 8 (Oxaliplatin)	1
CAPOX ³⁾ + Bevacizumab		Zyklisch: Capecitabin 2× täglich über 2 Wochen gefolgt von 1 Woche Therapiepause + Oxaliplatin 1× alle 3 Wochen + Bevacizumab 1× alle 3 Wochen	112 (Capecitabin) 8 (Oxaliplatin) 17,4 (Bevacizumab)	1
5-Fluorouracil + Folinsäure		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen an Tag 1–2	52,2	1
5-Fluorouracil + Bevacizumab		Zyklisch: 5-Fluorouracil 1× alle 2 Wochen an Tag 1–2 + Bevacizumab 1× alle 2 Wochen	52,2 (Fluorouracil) 26,1 (Bevacizumab)	1
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab		Zyklisch: 5-Fluorouracil + Folinsäure 1× alle 2 Wochen an Tag 1–2 + Bevacizumab 1× alle 2 Wochen	52,2 (Fluorouracil + Folinsäure) 26,1 (Bevacizumab)	1
Capecitabin		Zyklisch: 2× täglich über 2 Wochen gefolgt von 1 Woche Therapiepause	243,6	1
Capecitabin + Bevacizumab		Zyklisch: Capecitabin 2× täglich über 2 Wochen gefolgt	243,6 (Capecitabin)	1

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)
		von 1 Woche Therapiepause + Bevacizumab 1× alle 3 Wochen	17,4 (Bevacizumab)	
Irinotecan		Zyklisch: 1× alle 3 Wochen	17,4	1
Panitumumab		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1	1
Cetuximab		Zyklisch: 1× wöchentlich (Initialtherapie + Erhaltungstherapie)	1 (Initialtherapie) 51,1 (Erhaltungstherapie)	1
Trifluridin/Tipiracil		Zyklisch: 2× täglich an Tag 1–5 und 8–12 bei einem 28-Tagezyklus	130	1
1) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan 2) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin 3) Capecitabin + Oxaliplatin				
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-15 stellt die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Da mit Ausnahme der Therapieprotokolle für FOLFOX und CAPOX weder die Fachinformationen bzw. die S3-Leitlinie beim zu bewertenden Arzneimittel noch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine maximale Therapiedauer angeben, wird die Behandlung abgesehen davon jeweils als eine Dauertherapie betrachtet, die sich mindestens über ein Jahr erstreckt. Im therapeutischen Alltag wird die Behandlung bis zum Eintreten eines Progresses fortgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Basierend auf den Angaben der Fachinformation wird Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab initial in 4 Zyklen à 3 Wochen als intravenöse Infusion an jeweils einem Behandlungstag

pro Zyklus verabreicht. Nach dieser Initialtherapie erfolgt eine zweite Phase (Erhaltungstherapie), in der Nivolumab als Monotherapie intravenös infundiert wird. Die Gabe von Nivolumab in der Erhaltungstherapie erfolgt dann alle 2 Wochen [1, 2].

Bezogen auf ein Behandlungsjahr ergeben sich demnach 4 Behandlungstage in der Initialtherapie aus Nivolumab und Ipilimumab sowie darauffolgend 20,1 Behandlungstage in der Erhaltungstherapie aus Nivolumab. Daraus ergeben sich insgesamt 24,1 Behandlungen mit Nivolumab und 4 mit Ipilimumab pro Patient pro Jahr (= 4 Behandlungen à 3 Wochen als Kombinationstherapie und 20,1 Behandlungen à 2 Wochen als Monotherapie).

Im zweiten und allen folgenden Jahren ergeben sich bei der Erhaltungstherapie mit Nivolumab dann 26,1 Behandlungstage. Eine Behandlung mit Ipilimumab findet im zweiten oder in den folgenden Jahren nicht statt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

FOLFIRI

Für die Behandlung mit FOLFIRI, bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan, stehen verschiedene Therapieprotokolle zur Verfügung. Im vorliegenden Fall wird den G-BA-Beschlüssen zu Aflibercept und Ramucirumab gefolgt und das dort herangezogene FOLFIRI-Therapieschema, das auch in den Fachinformationen der beiden Produkte zu finden ist, verwendet. Bei diesem Schema werden alle 3 Wirkstoffe jeweils zyklisch alle 2 Wochen verabreicht. 5-Fluorouracil wird dabei jeweils als Bolus- und Dauerinfusion eingesetzt [3-6].

Damit ergeben sich für alle 3 Wirkstoffe bezogen auf ein Jahr jeweils 26,1 Behandlungen à 1 Tag pro Patient.

FOLFIRI + Bevacizumab

In der Kombinationstherapie mit Bevacizumab wird der oben erläuterte FOLFIRI-Behandlungsmodus herangezogen.

Gemäß Fachinformation wird Bevacizumab in der Kombinationstherapie alle 2 Wochen verabreicht. Die Behandlung kann in entsprechend höherer Dosierung auch alle 3 Wochen erfolgen [7]. In Kombination mit FOLFIRI wird jedoch die zweiwöchige Therapie herangezogen.

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich bei Dauerbehandlung demnach 26,1 Behandlungen à 1 Tag mit FOLFIRI + Bevacizumab pro Patient.

FOLFIRI + Aflibercept

In der Kombinationstherapie mit Aflibercept wird der oben erläuterte FOLFIRI-Behandlungsmodus herangezogen.

Gemäß Fachinformation wird die Behandlung mit Aflibercept in der Kombinationstherapie zyklisch alle 2 Wochen wiederholt [8].

Pro Jahr ergeben sich in der Erhaltungstherapie damit 26,1 Behandlungen à 1 Tag mit FOLFIRI + Aflibercept pro Patient.

FOLFIRI + Ramucirumab

In der Kombinationstherapie mit Ramucirumab wird der oben erläuterte FOLFIRI-Behandlungsmodus herangezogen.

Gemäß Fachinformation wird die Behandlung mit Ramucirumab in der Kombinationstherapie zyklisch alle 2 Wochen wiederholt [9].

Pro Jahr ergeben sich in der Erhaltungstherapie damit 26,1 Behandlungen à 1 Tag mit FOLFIRI + Ramucirumab pro Patient.

FOLFIRI + Cetuximab

In der Kombinationstherapie mit Cetuximab wird der oben erläuterte FOLFIRI-Behandlungsmodus herangezogen.

Cetuximab wird laut Fachinformation stets zyklisch einmal pro Woche verabreicht. Dabei wird mit einer einmaligen Initialtherapie begonnen, der sich eine Erhaltungstherapie anschließt [10].

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich bei angenommener Dauertherapie demnach insgesamt 26,1 Behandlungen mit FOLFIRI und 52,1 (51,1 + 1) Behandlungen à 1 Tag mit Cetuximab pro Patient.

FOLFIRI + Panitumumab

In der Kombinationstherapie mit Panitumumab wird der oben erläuterte FOLFIRI-Behandlungsmodus herangezogen.

Gemäß Fachinformation wird Panitumumab in der Kombinationstherapie einmal alle 2 Wochen verabreicht [11].

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich bei Dauerbehandlung demnach insgesamt 26,1 Behandlungen à 1 Tag mit FOLFIRI + Panitumumab pro Patient.

FOLFOX

Für die Behandlung mit FOLFOX, bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin, stehen verschiedene Therapieprotokolle zur Verfügung. Im vorliegenden Fall wird das Therapieschema „FOLFOX4“ herangezogen. Dabei werden alle 3 Wirkstoffe alle 2 Wochen verabreicht. 5-Fluorouracil und Folinsäure werden dabei gemäß Fachinformation jeweils an Tag 1 und 2 gegeben, Oxaliplatin dagegen nur einmal alle 2 Wochen [4-6, 12].

Entsprechend des Hinweises in der S3-Leitlinie, dass FOLFOX im Regelfall nicht länger als 6 Monate verabreicht werden soll, wird eine dementsprechend begrenzte Therapiedauer für FOLFOX angenommen [13]. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA bei Encorafenib (D-551) [14]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich für 5-Fluorouracil und Folinsäure bei 12

abgeschlossenen Behandlungszyklen demnach jeweils 24 und für Oxaliplatin 12 Behandlungen à 1 Tag pro Patient.

FOLFOX + Bevacizumab

In der Kombinationstherapie von FOLFOX mit Bevacizumab wird der oben erläuterte FOLFOX-Behandlungsmodus herangezogen.

Gemäß Fachinformation wird Bevacizumab in der Kombinationstherapie mit FOLFOX alle 2 Wochen verabreicht [7].

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich demnach für 5-Fluorouracil und Folinsäure jeweils 24 und für Oxaliplatin 12 Behandlungen sowie 26,1 Behandlungen à 1 Tag mit Bevacizumab pro Patient.

CAPOX

Für die Behandlung mit CAPOX, bestehend aus Capecitabin und Oxaliplatin, stehen verschiedene Therapieprotokolle zur Verfügung. Im vorliegenden Fall wird das sogenannte „XELOX“-Therapieschema herangezogen. Dabei wird Capecitabin zyklisch zweimal täglich über 2 Wochen angewendet [15]. Daraufhin folgt jeweils eine Therapiepause von 1 Woche. Oxaliplatin wird einmal alle 3 Wochen verabreicht [12, 16].

Entsprechend des Hinweises in der S3-Leitlinie, dass CAPOX im Regelfall nicht länger als 6 Monate verabreicht werden soll, wird eine dementsprechend begrenzte Therapiedauer für CAPOX angenommen [13]. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA bei Encorafenib (D-551) [14]. Pro Jahr ergeben sich bei begrenzter Therapiedauer und 8 abgeschlossenen Behandlungszyklen demnach 112 Behandlungen für Capecitabin und 8 Behandlungen à 1 Tag für Oxaliplatin pro Patient.

CAPOX + Bevacizumab

In der Kombinationstherapie von CAPOX mit Bevacizumab wird der oben erläuterte CAPOX-Behandlungsmodus herangezogen.

Gemäß Fachinformation wird Bevacizumab in der Kombinationstherapie mit CAPOX alle 3 Wochen verabreicht [7, 17].

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich demnach 112 Behandlungstage für Capecitabin und 8 Behandlungen für Oxaliplatin pro Patient sowie 17,4 Behandlungen à 1 Tag für Bevacizumab pro Patient.

5-Fluorouracil + Folinsäure

Für die Behandlung mit 5-Fluorouracil und Folinsäure stehen verschiedene Therapieprotokolle zur Verfügung. Im vorliegenden Fall wird das zweimonatige Therapieprotokoll gemäß Fachinformation herangezogen (ähnlich zu „FOLFOX4“). Dabei werden beide Wirkstoffe alle 2 Wochen verabreicht. 5-Fluorouracil und Folinsäure werden dabei gemäß Fachinformation jeweils an Tag 1 und 2 gegeben [4-6].

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich in der Dauertherapie für 5-Fluorouracil und Folinsäure demnach jeweils 52,2 Behandlungen à 1 Tag pro Patient.

5-Fluorouracil + Bevacizumab

In der Kombinationstherapie mit Bevacizumab wird der oben erläuterte Behandlungsmodus von 5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure) herangezogen.

Gemäß Fachinformation wird Bevacizumab in der Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil alle 2 Wochen verabreicht [7].

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich bei Dauerbehandlung demnach für 5-Fluorouracil 52,2 Behandlungen und für Bevacizumab 26,1 Behandlungen à 1 Tag pro Patient.

5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab

In der Kombinationstherapie mit Bevacizumab wird der oben erläuterte Behandlungsmodus von 5-Fluorouracil und Folinsäure herangezogen.

Gemäß Fachinformation wird Bevacizumab in der Kombinationstherapie alle 2 Wochen verabreicht [7].

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich bei Dauerbehandlung demnach für 5-Fluorouracil und Folinsäure jeweils 52,2 Behandlungen sowie 26,1 Behandlungen à 1 Tag für Bevacizumab pro Patient.

Capecitabin

Capecitabin wird gemäß Fachinformation zyklisch zweimal täglich über 2 Wochen angewendet. Daraufhin folgt jeweils eine Therapiepause von 1 Woche [15].

Pro Jahr ergeben sich in der Erhaltungstherapie damit insgesamt 243,6 Behandlungen à 1 Tag mit Capecitabin pro Patient.

Capecitabin + Bevacizumab

Capecitabin wird gemäß Fachinformation zyklisch zweimal täglich über 2 Wochen angewendet. Daraufhin folgt jeweils eine Therapiepause von 1 Woche [15].

Gemäß Fachinformation wird Bevacizumab in der Kombinationstherapie mit Capecitabin alle 3 Wochen verabreicht [7, 17].

Pro Jahr ergeben sich in der Erhaltungstherapie damit insgesamt 243,6 Behandlungen mit Capecitabin und 17,4 Behandlungen à 1 Tag mit Bevacizumab pro Patient.

Irinotecan

Irinotecan wird nach Angaben der Fachinformation in der Monotherapie zyklisch einmal alle 3 Wochen angewendet [3, 18].

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich demnach insgesamt 17,4 Behandlungen à 1 Tag für Irinotecan pro Patient.

Panitumumab

In der Monotherapie wird Panitumumab gemäß Fachinformation (wie auch in der Kombinationstherapie) zyklisch einmal alle 2 Wochen verabreicht [11].

Für Panitumumab ergeben sich in der Dauertherapie damit 26,1 Behandlungen à 1 Tag pro Jahr pro Patient.

Cetuximab

Cetuximab wird laut Fachinformation stets zyklisch einmal pro Woche verabreicht. Dabei wird mit einer einmaligen Initialtherapie begonnen, der sich eine Erhaltungstherapie anschließt (ebenfalls einmal pro Woche) [10].

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich bei angenommener Dauertherapie demnach auch in der Monotherapie insgesamt 52,1 (51,1 +1) Behandlungen à 1 Tag für Cetuximab pro Patient.

Trifluridin/Tipiracil

Die Kombination aus Trifluridin/Tipiracil wird entsprechend der Fachinformation zweimal täglich an Tag 1 bis 5 und 8 bis 12 bei einem 28-Tagezyklus angewendet [19].

Pro Jahr ergeben sich für Trifluridin/Tipiracil damit insgesamt 130 Behandlungen à 1 Tag pro Patient.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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			
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	Zyklisch: 4 Dosen Nivolumab + Ipilimumab 1× alle 3 Wochen (Initialtherapie über 12 Wochen)	4 (Nivolumab + Ipilimumab Initialtherapie)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		gefolgt von Nivolumab 1× alle 2 Wochen (Erhaltungstherapie)	20,1 (Nivolumab Erhaltungstherapie)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell)			
FOLFIRI ¹⁾	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemo- therapie	Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1
FOLFIRI ¹⁾ + Bevacizumab		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1
FOLFIRI ¹⁾ + Afibercept		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1
FOLFIRI ¹⁾ + Ramucirumab		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1
FOLFIRI ¹⁾ + Cetuximab		Zyklisch: FOLFIRI einmal alle 2 Wochen + Cetuximab 1× wöchentlich (Initialtherapie + Erhaltungstherapie)	26,1 (FOLFIRI) 1 (Cetuximab Initialtherapie) 51,1 (Cetuximab Erhaltungstherapie)
FOLFIRI ¹⁾ + Panitumumab		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1
FOLFOX ²⁾		Zyklisch: 5-Fluoro- uracil + Folinsäure 1× alle 2 Wochen an Tag 1–2 + Oxaliplatin 1× alle 2 Wochen	24 (5-Fluorouracil + Folinsäure) 12 (Oxaliplatin)
FOLFOX ²⁾ + Bevacizumab		Zyklisch: 5-Fluoro- uracil + Folinsäure einmal alle 2 Wochen an Tag 1– 2 + Oxaliplatin 1× alle 2 Wochen + Bevacizumab 1× alle 2 Wochen	24 (5-Fluorouracil + Folinsäure) 12 (Oxaliplatin) 26,1 (Bevacizumab)
CAPOX ³⁾	Zyklisch: Capecitabin 2× täg- lich über 2 Wochen gefolgt von 1 Woche Therapiepause + Oxaliplatin 1× alle 3 Wochen	112 (Capecitabin) 8 (Oxaliplatin)	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
CAPOX ³ + Bevacizumab		Zyklisch: Capecitabin 2× täg- lich über 2 Wochen gefolgt von 1 Woche Therapiepause + Oxaliplatin 1× alle 3 Wochen + Bevacizumab 1× alle 3 Wochen	112 (Capecitabin) 8 (Oxaliplatin) 17,4 (Bevacizumab)
5-Fluorouracil + Folinsäure		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen an Tag 1–2	52,2
5-Fluorouracil + Bevacizumab		Zyklisch: 5-Fluoro- uracil 1× alle 2 Wochen an Tag 1–2 + Bevacizumab 1× alle 2 Wochen	52,2 (Fluorouracil) 26,1 (Bevacizumab)
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab		Zyklisch: 5-Fluoro- uracil + Folinsäure 1× alle 2 Wochen an Tag 1–2 + Bevacizumab 1× alle 2 Wochen	52,2 (Fluorouracil + Folinsäure) 26,1 (Bevacizumab)
Capecitabin		Zyklisch: 2× täglich über 2 Wochen gefolgt von 1 Woche Therapiepause	243,6
Capecitabin + Bevacizumab		Zyklisch: Capecitabin 2× täglich über 2 Wochen gefolgt von 1 Woche Therapiepause + Bevacizumab 1× alle 3 Wochen	243,6 (Capecitabin) 17,4 (Bevacizumab)
Irinotecan		Zyklisch: 1× alle 3 Wochen	17,4
Panitumumab		Zyklisch: 1× alle 2 Wochen	26,1
Cetuximab		Zyklisch: 1× wöchentlich (Initialtherapie + Erhaltungstherapie)	1 (Initialtherapie) 51,1 (Erhaltungstherapie)
Trifluridin/Tipiracil		Zyklisch: 2× täglich an Tag 1–5 und 8–12	130

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		bei einem 28-Tage- zyklus	
1) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan 2) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin 3) Capecitabin + Oxaliplatin			
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRR nach vorheriger fluoropyrimidi- nbasierter Kombinations- chemotherapie	24,1 (Nivolumab) 4 (Ipilimumab)	240 mg Nivolumab (2 DF à 100 mg sowie 1 DF à 40 mg in der Initial- und Erhaltungstherapie) 100 mg Ipilimumab (2 DF à 50 mg)	5.784 mg Nivolumab (48,2 DF à 100 mg sowie 24,1 DF à 40 mg) 400 mg Ipilimumab (8 DF à 50 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell)				
FOLFIRI ¹⁾	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRR nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	26,1	6.000 mg 5-Fluorouracil (1 DF à 5.000 mg sowie 1 DF à 1.000 mg) 800 mg Folinsäure (1 DF à 800 mg) 380 mg Irinotecan (2 DF à 40 mg sowie 1 DF à 300 mg)	156.600 mg 5-Fluorouracil (26,1 DF à 5.000 mg sowie 26,1 DF à 1.000 mg) 20.880 mg Folinsäure (26,1 DF à 800 mg) 9.918 mg Irinotecan (52,2 DF à 40 mg sowie 26,1 DF à 300 mg)
FOLFIRI ¹⁾ + Bevacizumab		26,1	6.000 mg 5-Fluorouracil (1 DF à 5.000 mg sowie 1 DF à 1.000 mg) 800 mg Folinsäure (1 DF à 800 mg) 380 mg Irinotecan (2 DF à 40 mg sowie 1 DF à 300 mg) 400 – 800 mg Bevacizumab (1 – 2 DF à 400 mg)	156.600 mg 5-Fluorouracil (26,1 DF à 5.000 mg sowie 26,1 DF à 1.000 mg) 20.880 mg Folinsäure (26,1 DF à 800 mg) 9.918 mg Irinotecan (52,2 DF à 40 mg sowie 26,1 DF à 300 mg) 10.440 – 20.880 mg Bevacizumab (26,1 – 52,2 DF à 400 mg)
FOLFIRI ¹⁾ + Aflibercept		26,1	6.000 mg 5-Fluorouracil (1 DF à 5.000 mg sowie 1 DF à 1.000 mg) 800 mg Folinsäure (1 DF à 800 mg) 380 mg Irinotecan (2 DF à 40 mg sowie 1 DF à 300 mg) 400 mg Aflibercept (2 DF à 200 mg)	156.600 mg 5-Fluorouracil (26,1 DF à 5.000 mg sowie 26,1 DF à 1.000 mg) 20.880 mg Folinsäure (26,1 DF à 800 mg) 9.918 mg Irinotecan (52,2 DF à 40 mg sowie 26,1 DF à 300 mg) 10.440 mg Aflibercept (52,2 DF à 200 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFIRI ¹⁾ + Ramucirumab		26,1	6.000 mg 5-Fluorouracil (1 DF à 5.000 mg sowie 1 DF à 1.000 mg) 800 mg Folinsäure (1 DF à 800 mg) 380 mg Irinotecan (2 DF à 40 mg sowie 1 DF à 300 mg) 700 mg Ramucirumab (2 DF à 100 mg sowie 1 DF à 500 mg)	156.600 mg 5-Fluorouracil (26,1 DF à 5.000 mg sowie 26,1 DF à 1.000 mg) 20.880 mg Folinsäure (26,1 DF à 800 mg) 9.918 mg Irinotecan (52,2 DF à 40 mg sowie 26,1 DF à 300 mg) 18.270 mg Ramucirumab (52,2 DF à 100 mg sowie 26,1 DF à 500 mg)
FOLFIRI ¹⁾ + Cetuximab		26,1 (FOLFIRI) 1 (Cetuximab Initialtherapie) 51,1 (Cetuximab Erhaltungstherapie)	6.000 mg 5-Fluorouracil (1 DF à 5.000 mg sowie 1 DF à 1.000 mg) 800 mg Folinsäure (1 DF à 800 mg) 380 mg Irinotecan (2 DF à 40 mg sowie 1 DF à 300 mg) 800 mg bzw. 500 mg Cetuximab in der Initial- bzw. Erhaltungstherapie (3 DF à 100 mg sowie 1 DF à 500 mg in der Initialtherapie sowie 1 DF à 500 mg in der Erhaltungstherapie)	156.600 mg 5-Fluorouracil (26,1 DF à 5.000 mg sowie 26,1 DF à 1.000 mg) 20.880 mg Folinsäure (26,1 DF à 800 mg) 9.918 mg Irinotecan (52,2 DF à 40 mg sowie 26,1 DF à 300 mg) 26.350 mg Cetuximab (3 DF à 100 mg sowie 52,1 DF à 500 mg)
FOLFIRI ¹⁾ + Panitumumab		26,1	6.000 mg 5-Fluorouracil (1 DF à 5.000 mg sowie 1 DF à 1.000 mg) 800 mg Folinsäure (1 DF à 800 mg) 380 mg Irinotecan (2 DF à 40 mg sowie 1 DF à 300 mg)	156.600 mg 5-Fluorouracil (26,1 DF à 5.000 mg sowie 26,1 DF à 1.000 mg) 20.880 mg Folinsäure (26,1 DF à 800 mg) 9.918 mg Irinotecan (52,2 DF à 40 mg sowie 26,1 DF à 300 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			500 mg Panitumumab (1 DF à 100 mg sowie 1 DF à 400 mg)	13.050 mg Panitumumab (26,1 DF à 100 mg sowie 26,1 DF à 400 mg)
FOLFOX ²⁾		24 (5-Fluorouracil + Folinsäure) 12 (Oxaliplatin)	3.000 mg 5-Fluorouracil (3 DF à 1.000 mg) 400 mg Folinsäure (1 DF à 400 mg) 200 mg Oxaliplatin (1 DF à 200 mg)	72.000 mg 5-Fluorouracil (72 DF à 1.000 mg) 9.600 mg Folinsäure (24 DF à 400 mg) 2.400 mg Oxaliplatin (12 DF à 200 mg)
FOLFOX ²⁾ + Bevacizumab		24 (5-Fluorouracil + Folinsäure) 12 (Oxaliplatin) 26,1 (Bevacizumab)	3.000 mg 5-Fluorouracil (3 DF à 1.000 mg) 400 mg Folinsäure (1 DF à 400 mg) 200 mg Oxaliplatin (1 DF à 200 mg) 400 – 800 mg Bevacizumab (1 – 2 DF à 400 mg)	72.000 mg 5-Fluorouracil (72 DF à 1.000 mg) 9.600 mg Folinsäure (24 DF à 400 mg) 2.400 mg Oxaliplatin (12 DF à 200 mg) 10.440 – 20.880 mg Bevacizumab (26,1 – 52,2 DF à 400 mg)
CAPOX ³⁾		112 (Capecitabin) 8 (Oxaliplatin)	3.600 mg Capecitabin (4 Tabletten à 150 mg sowie 6 Tabletten à 500 mg) 250 mg Oxaliplatin (1 DF à 50 mg sowie 1 DF à 200 mg)	403.200 mg Capecitabin (448 Tabletten à 150 mg sowie 672 Tabletten à 500 mg) 2.000 mg Oxaliplatin (8 DF à 50 mg sowie 8 DF à 200 mg)
CAPOX ³⁾ + Bevacizumab		112 (Capecitabin)	3.600 mg Capecitabin (4 Tabletten à 150 mg sowie 6 Tabletten à 500 mg)	403.200 mg Capecitabin (448 Tabletten à 150 mg sowie 672 Tabletten à 500 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		8 (Oxaliplatin) 17,4 (Bevacizumab)	250 mg Oxaliplatin (1 DF à 50 mg sowie 1 DF à 200 mg) 600 – 1.200 mg Bevacizumab (1 DF à 400 mg sowie 2 DF à 100 mg – 3 DF à 400 mg)	2.000 mg Oxaliplatin (8 DF à 50 mg sowie 8 DF à 200 mg) 10.440 – 20.880 mg Bevacizumab (17,4 DF à 400 mg sowie 34,8 DF à 100 mg – 52,2 DF à 400 mg)
5-Fluorouracil + Folinsäure		52,2	3.000 mg 5-Fluorouracil (3 DF à 1.000 mg) 400 mg Folinsäure (1 DF à 400 mg)	156.600 mg 5-Fluorouracil (156.6 DF à 1.000 mg) 20.880 mg Folinsäure (52,2 DF à 400 mg)
5-Fluorouracil + Bevacizumab		52,2 (Fluorouracil) 26,1 (Bevacizumab)	3.000 mg 5-Fluorouracil (3 DF à 1.000 mg) 400 – 800 mg Bevacizumab (1 – 2 DF à 400 mg)	156.600 mg 5-Fluorouracil (156.6 DF à 1.000 mg) 10.440 – 20.880 mg Bevacizumab (26,1 – 52,2 DF à 400 mg)
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab		52,2 (Fluorouracil + Folinsäure) 26,1 (Bevacizumab)	3.000 mg 5-Fluorouracil (3 DF à 1.000 mg) 400 mg Folinsäure (1 DF à 400 mg) 400 – 800 mg Bevacizumab (1 – 2 DF à 400 mg)	156.600 mg 5-Fluorouracil (156.6 DF à 1.000 mg) 20.880 mg Folinsäure (52,2 DF à 400 mg) 10.440 – 20.880 mg Bevacizumab (26,1 – 52,2 DF à 400 mg)
Capecitabin		243,6	4.600 mg Capecitabin (4 Tabletten à 150 mg sowie 8 Tabletten à 500 mg)	1.120.560 mg Capecitabin (974,4 Tabletten à 150 mg sowie 1.948,8 Tabletten à 500 mg)
Capecitabin + Bevacizumab		243,6 (Capecitabin)	4.600 mg Capecitabin (4 Tabletten à 150 mg sowie 8 Tabletten à 500 mg)	1.120.560 mg Capecitabin (974,4 Tabletten à 150 mg sowie 1.948,8 Tabletten à 500 mg)

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		17,4 (Bevacizumab)	600 – 1.200 mg Bevacizumab (1 DF à 400 mg sowie 2 DF à 100 mg – 3 DF à 400 mg)	10.440 – 20.880 mg Bevacizumab (17,4 DF à 400 mg sowie 34,8 DF à 100 mg – 52,2 DF à 400 mg)
Irinotecan		17,4	700 mg Irinotecan (1 DF à 100 mg sowie 2 DF à 300 mg)	12.180 mg Irinotecan (17,4 DF à 100 mg sowie 34,8 DF à 300 mg)
Panitumumab		26,1	500 mg Panitumumab (1 DF à 100 mg sowie 1 DF à 400 mg)	13.050 mg Panitumumab (26,1 DF à 100 mg sowie 26,1 DF à 400 mg)
Cetuximab		1 (Initialtherapie) 51,1 (Erhaltungstherapie)	800 mg bzw. 500 mg Cetuximab in der Initial- bzw. Erhaltungstherapie (3 DF à 100 mg sowie 1 DF à 500 mg in der Initialtherapie sowie 1 DF à 500 mg in der Erhaltungstherapie)	26.350 mg Cetuximab (3 DF à 100 mg sowie 52,1 DF à 500 mg)
Trifluridin/ Tipiracil		130	130 mg Trifluridin/ Tipiracil (6 Tabletten à 15 mg sowie 2 Tabletten à 20 mg)	16.900 mg Trifluridin/ Tipiracil (780 Tabletten à 15 mg sowie 260 Tabletten à 20 mg)
1) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan 2) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin 3) Capecitabin + Oxaliplatin DF: Durchstechflaschen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (siehe Tabelle 3-16). Für Wirkstoffe, deren Dosierung auf

Grundlage des Körpergewichts oder der Körperoberfläche ermittelt werden, erfolgt die Berechnung der Dosis anhand der Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2017. Demnach beträgt für einen Erwachsenen das durchschnittliche Körpergewicht 77 kg, die durchschnittliche Körpergröße 172 cm und die Körperoberfläche 1,9 m² [20].

Bei allen Therapien, bei welchen der errechnete Verbrauch von keiner verfügbaren Wirkstärke des entsprechenden Produkts exakt abgedeckt wird (bbspw. bei Dosierungen in Abhängigkeit der Körperoberfläche oder des Gewichts) wird stets die nächst größere wirtschaftlichste Packungsgrößen- Wirkstärkenkombination gewählt. Der notwendige Verbrauch und die Kosten der Arzneimittel werden demnach unter Berücksichtigung des damit anfallenden Verwurfs berechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen in Kombination mit einer empfohlenen Dosis Ipilimumab von 1 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 12 Wochen bzw. insgesamt 4 Dosen [1, 2]. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg ergibt sich eine Gesamtdosis von 231 mg Nivolumab sowie 77 mg Ipilimumab pro Gabe pro Patient. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie einer Durchstechflasche à 40 mg Nivolumab und 2 Durchstechflaschen à 50 mg Ipilimumab.

Bei 4 Behandlungen mit Ipilimumab ergibt sich im Rahmen der Kombinationstherapie ein durchschnittlicher Verbrauch von 400 mg Ipilimumab, was 8 Durchstechflaschen à 50 mg pro Patient im ersten Jahr entspricht. Bei 4 Behandlungen mit Nivolumab ergibt sich im Rahmen der Kombinationstherapie ein durchschnittlicher Verbrauch von 960 mg Nivolumab, was 8 Durchstechflaschen à 100 mg und 4 Durchstechflaschen à 40 mg Nivolumab entspricht.

Im Anschluss an die ersten 12 Wochen erfolgt bis zum Progress eine Monotherapie mit 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen. Dabei werden pro Patient pro Gabe ebenfalls 2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie eine Durchstechflasche à 40 mg benötigt (entspricht bei 20,1 Behandlungen 4.824 mg und 40,2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 20,1 Durchstechflaschen à 40 mg Nivolumab).

Dies entspricht einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 5.784 mg Nivolumab (48,2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 24,1 Durchstechflaschen à 40 mg bei 24,1 Behandlungen) pro Patient pro Jahr.

Im zweiten und allen folgenden Jahren würden bei der Erhaltungstherapie mit Nivolumab jeweils 52,2 (100 mg) bzw. 26,1 (40 mg) Durchstechflaschen benötigt werden. Eine Behandlung mit Ipilimumab findet im zweiten oder in den folgenden Jahren nicht statt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

FOLFIRI

Für das Therapieschema beträgt die empfohlene Dosis 5-Fluorouracil 400 mg/m² in der Bolus-Infusion und 2.400 mg/m² in der Dauerinfusion [3-6]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 760 mg bzw. 4.560 mg 5-Fluorouracil. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 1.000 mg sowie 1 Durchstechflasche à 5.000 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 156.600 mg 5-Fluorouracil (26,1 Durchstechflaschen à 1.000 mg und 5.000 mg) pro Patient pro Jahr.

Die empfohlene Dosis Folsäure beträgt 400 mg/m². Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 760 mg Folsäure. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 800 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 20.880 mg Folsäure (26,1 Durchstechflaschen à 800 mg) pro Patient pro Jahr.

Die empfohlene Dosis Irinotecan beträgt 180 mg/m². Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 342 mg Irinotecan. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 40 mg sowie 1 Durchstechflasche à 300 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 9.918 mg Irinotecan (52,2 Durchstechflaschen à 40 mg sowie 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg) pro Patient pro Jahr.

FOLFIRI + Bevacizumab

Der Verbrauch des dargestellten FOLFIRI-Therapieschemas entspricht dem oben gezeigten.

In der zweiwöchigen Kombinationstherapie beträgt die empfohlene Dosis Bevacizumab 5 mg/kg oder 10 mg/kg [7]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 385 oder 770 mg Bevacizumab. Dies entspricht 1 oder 2 Durchstechflaschen à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von 10.440 mg oder 20.880 mg Bevacizumab (26,1 Durchstechflaschen oder 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

FOLFIRI + Aflibercept

Der Verbrauch des dargestellten FOLFIRI-Therapieschemas entspricht dem oben gezeigten.

Die empfohlene Dosis Aflibercept beträgt laut Fachinformation 4 mg/kg [8]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 308 mg Aflibercept. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 200 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 10.440 mg Aflibercept (52,2 Durchstechflaschen à 200 mg) pro Patient pro Jahr.

FOLFIRI + Ramucirumab

Der Verbrauch des dargestellten FOLFIRI-Therapieschemas entspricht dem oben gezeigten.

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt laut Fachinformation 8 mg/kg [9]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 616 mg Ramucirumab. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à

100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 500 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 18.270 mg Ramucirumab (52,2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 26,1 Durchstechflaschen à 500 mg) pro Patient pro Jahr.

FOLFIRI + Cetuximab

Der Verbrauch des dargestellten FOLFIRI-Therapieschemas entspricht dem oben gezeigten.

Die empfohlene Dosis Cetuximab beträgt gemäß Fachinformation 400 mg/m² für die Initialtherapie und 250 mg/m² für die Erhaltungstherapie [10]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 760 mg Cetuximab in der Initialtherapie und 475 mg in der Erhaltungstherapie. Dies entspricht 3 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 500 mg in der Initialtherapie sowie 1 Durchstechflasche à 500 mg pro Behandlungstag in der Erhaltungstherapie. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 26.350 mg Cetuximab (3 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 52,1 Durchstechflaschen à 500 mg) pro Patient pro Jahr.

FOLFIRI + Panitumumab

Der Verbrauch des dargestellten FOLFIRI-Therapieschemas entspricht dem oben gezeigten.

Die empfohlene Dosis Panitumumab beträgt laut Fachinformation 6 mg/kg [11]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 462 mg Panitumumab. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 13.050 mg Panitumumab (26,1 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

FOLFOX

Für das „FOLFOX4“-Therapieschema beträgt die empfohlene Dosis 5-Fluorouracil 400 mg/m² in der Bolus-Infusion und 600 mg/m² in der Dauerinfusion [4, 6, 12]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 760 mg bzw. 1.140 mg 5-Fluorouracil. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 1.000 mg in der Bolus-Infusion sowie 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg in der Dauerinfusion. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 72.000 mg 5-Fluorouracil (72 Durchstechflaschen à 1.000 mg) pro Patient pro Jahr.

Die empfohlene Dosis Folinsäure beträgt 200 mg/m² [5]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 380 mg Folinsäure. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 9.600 mg Folinsäure (24 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

Die empfohlene Dosis Oxaliplatin beträgt 85 mg/m² [16]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 161,5 mg Oxaliplatin. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 200 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen

Verbrauch von insgesamt 2.400 mg Oxaliplatin (12 Durchstechflaschen à 200 mg) pro Patient pro Jahr.

FOLFOX + Bevacizumab

Der Verbrauch des dargestellten FOLFOX-Therapieschemas entspricht dem oben gezeigten.

In der zweiwöchigen Kombinationstherapie beträgt die empfohlene Dosis Bevacizumab 5 mg/kg oder 10 mg/kg [7]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 385 oder 770 mg Bevacizumab. Dies entspricht 1 oder 2 Durchstechflaschen à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von 10.440 mg oder 20.880 mg Bevacizumab (26,1 Durchstechflaschen oder 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

CAPOX

Für das „XELOX“-Therapieschema beträgt die empfohlene Dosis Capecitabin gemäß Fachinformation in der Kombinationstherapie bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,9 m² insgesamt 3.600 mg (2 Einnahmen pro Tag à 1.800 mg) [15]. Dies entspricht laut Fachinformation der Gabe von insgesamt 4 Tabletten à 150 mg sowie 6 Tabletten à 500 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 403.200 mg Capecitabin (448 Tabletten à 150 mg sowie 672 à 500 mg) pro Patient pro Jahr.

Die empfohlene Dosis Oxaliplatin beträgt 130 mg/m² [12, 16]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 247 mg Oxaliplatin. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 50 mg sowie 1 Durchstechflasche à 200 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 2.000 mg Oxaliplatin (8 Durchstechflaschen à 50 mg sowie 8 Durchstechflaschen à 200 mg) pro Patient pro Jahr.

CAPOX + Bevacizumab

Der Verbrauch des dargestellten CAPOX-Therapieschemas entspricht dem oben gezeigten.

In der dreiwöchigen Kombinationstherapie beträgt die empfohlene Dosis Bevacizumab 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg [7, 17]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 577,5 oder 1.155 mg Bevacizumab. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 400 mg oder 3 Durchstechflaschen à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von 10.440 mg oder 20.880 mg Bevacizumab (34,8 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 17,4 Durchstechflaschen à 400 mg oder 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

5-Fluorouracil + Folinsäure

Für das Therapieschema aus 5-Fluorouracil und Folinsäure beträgt die empfohlene Dosis 5-Fluorouracil 400 mg/m² in der Bolus-Infusion und 600 mg/m² in der Dauerinfusion [4, 6]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 760 mg bzw. 1.140 mg 5-Fluorouracil. Dies entspricht 3 Durchstechflaschen à 1.000 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage

entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 156.600 mg 5-Fluorouracil (156,6 Durchstechflaschen à 1.000 mg) pro Patient pro Jahr.

Die empfohlene Dosis Folinsäure beträgt 200 mg/m² [5]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 380 mg Folinsäure. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 20.880 mg Folinsäure (52,2 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

5-Fluorouracil + Bevacizumab

Der Verbrauch des Therapieschemas von 5-Fluorouracil entspricht dem in der Kombinationstherapie mit Folinsäure gezeigten.

In der zweiwöchigen Kombinationstherapie beträgt die empfohlene Dosis Bevacizumab 5 mg/kg oder 10 mg/kg [7]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 385 oder 770 mg Bevacizumab. Dies entspricht 1 oder 2 Durchstechflaschen à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von 10.440 mg oder 20.880 mg Bevacizumab (26,1 Durchstechflaschen oder 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab

Der Verbrauch des dargestellten Therapieschemas aus 5-Fluorouracil und Folinsäure entspricht dem oben gezeigten.

In der zweiwöchigen Kombinationstherapie beträgt die empfohlene Dosis Bevacizumab 5 mg/kg oder 10 mg/kg [7]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 385 oder 770 mg Bevacizumab. Dies entspricht 1 oder 2 Durchstechflaschen à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von 10.440 mg oder 20.880 mg Bevacizumab (26,1 Durchstechflaschen oder 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

Capecitabin

In der Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis Capecitabin gemäß Fachinformation in der Kombinationstherapie bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,9 m² insgesamt 4.600 mg (2 Einnahmen pro Tag à 2.300 mg) [15]. Dies entspricht laut Fachinformation insgesamt 4 Tabletten à 150 mg sowie 8 Tabletten à 500 mg pro Tag. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 1.120.560 mg Capecitabin (974,4 Tabletten à 150 mg sowie 1.948,8 à 500 mg) pro Patient pro Jahr.

Capecitabin + Bevacizumab

In der Kombinationstherapie mit Bevacizumab entspricht die empfohlene Dosierung für Capecitabin sowie der daraus resultierende Verbrauch demjenigen der oben gezeigten Monotherapie.

In der dreiwöchigen Kombinationstherapie beträgt die empfohlene Dosis Bevacizumab 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg [7, 17]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 577,5 oder 1.155 mg Bevacizumab. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 400 mg oder 3 Durchstechflaschen à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von 10.440 mg oder 20.880 mg Bevacizumab (34,8 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 17,4 Durchstechflaschen à 400 mg oder 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

Irinotecan

Die empfohlene Dosis Irinotecan beträgt in der Monotherapie gemäß Fachinformation 350 mg/m² [3]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 665 mg Irinotecan. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg sowie 2 Durchstechflaschen à 300 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 12.180 mg Irinotecan (17,4 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 34,8 Durchstechflaschen à 300 mg) pro Patient pro Jahr.

Panitumumab

Die empfohlene Dosis Panitumumab beträgt laut Fachinformation 6 mg/kg [11]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 462 mg Panitumumab. Dies entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 400 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 13.050 mg Panitumumab (26,1 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg) pro Patient pro Jahr.

Cetuximab

Die empfohlene Dosis Cetuximab beträgt gemäß Fachinformation 400 mg/m² für die Initialdosis und 250 mg/m² für die Erhaltungstherapie [10]. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 760 mg Cetuximab in der Initialtherapie und 475 mg in der Erhaltungstherapie. Dies entspricht 3 Durchstechflasche à 100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 500 mg in der Initialtherapie sowie 1 Durchstechflasche à 500 mg in der Erhaltungstherapie. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 26.350 mg Cetuximab (3 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 52,1 Durchstechflaschen à 500 mg) pro Patient pro Jahr.

Trifluridin/Tipiracil

Die empfohlene Dosis Trifluridin/Tipiracil beträgt gemäß Fachinformation 35 mg/m²/Dosis. Gemäß den Angaben der Fachinformation entspricht dies 130 mg pro Tag (2 Einnahmen à 65 mg) [19]. Dies entspricht 6 Tabletten à 15 mg sowie 2 Tabletten à 20 mg. Unter Berücksichtigung der dargestellten Behandlungstage entspricht dies einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 16.900 mg Capecitabin (780 Tabletten à 15 mg sowie 260 à 20 mg) pro Patient pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nivolumab + Ipilimumab	PZN: 11024601 OPDIVO®, 40 mg Nivolumab, 1 DF AVP: 544,32 €	513,02 € [1,77 € ⁴⁾ ; 29,53 € ⁵⁾]
	PZN: 11024618 OPDIVO®, 100 mg Nivolumab, 1 DF AVP: 1.344,24 €	1.268,66 € [1,77 € ⁴⁾ ; 73,81 € ⁵⁾]
	PZN: 8869134 YERVOY® 50 mg Ipilimumab, 1 DF AVP: 3.849,07 €	3.630,76 € [1,77 € ⁴⁾ ; 216,54 € ⁵⁾]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell)		
FOLFIRI ¹⁾	PZN: 3728044 5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF FB: 16,40 €	14,21 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,42 € ⁵⁾]
	PZN: 2405764 Ribofluor®, 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 117,77 €	111,23 € [1,77 € ⁴⁾ ; 4,77 € ⁵⁾]
	PZN: 4989864 Ribofolin®, 800 mg Folsäure, 5 DF FB: 1.498,78 €	1.497,01 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾]

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
	PZN: 14279678 Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 85,32 € PZN: 14279709 Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 573,66 €	74,14 € [1,77 € ⁴⁾ ; 9,41 € ⁵⁾ 500,69 € [1,77 € ⁴⁾ ; 71,20 € ⁵⁾
FOLFIRI ¹⁾ + Bevacizumab	PZN: 3728044 5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF FB: 16,40 € PZN: 2405764 Ribofluor [®] , 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 117,77 €	14,21 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,42 € ⁵⁾ 111,23 € [1,77 € ⁴⁾ ; 4,77 € ⁵⁾
	PZN: 4989864 Ribofolin [®] , 800 mg Folinsäure, 5 DF FB: 1.498,78 €	1.497,01 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
	PZN: 14279678 Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 85,32 € PZN: 14279709 Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 573,66 €	74,14 € [1,77 € ⁴⁾ ; 9,41 € ⁵⁾ 500,69 € [1,77 € ⁴⁾ ; 71,20 € ⁵⁾
	PZN: 16628404 Aybintio [®] , 400 mg Bevacizumab, 1 DF AVP: 1.553,06 €	1.465,87 € [1,77 € ⁴⁾ ; 85,42 € ⁵⁾
FOLFIRI ¹⁾ + Aflibercept	PZN: 3728044 5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF FB: 16,40 € PZN: 2405764 Ribofluor [®] , 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 117,77 €	14,21 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,42 € ⁵⁾ 111,23 € [1,77 € ⁴⁾ ; 4,77 € ⁵⁾
	PZN: 4989864 Ribofolin [®] , 800 mg Folinsäure, 5 DF FB: 1.498,78 €	1.497,01 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
	PZN: 14279678 Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 85,32 € PZN: 14279709 Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 573,66 €	74,14 € [1,77 € ⁴⁾ ; 9,41 € ⁵⁾ 500,69 € [1,77 € ⁴⁾ ; 71,20 € ⁵⁾

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	
	PZN: 3800362 Zaltrap®, 200 mg Aflibercept, 1 DF AVP: 769,63 €	767,86 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾	
FOLFIRI ¹⁾ + Ramucirumab	PZN: 3728044 5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF FB: 16,40 € PZN: 2405764 Ribofluor®, 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 117,77 €	14,21 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,42 € ⁵⁾ 111,23 € [1,77 € ⁴⁾ ; 4,77 € ⁵⁾	
	PZN: 4989864 Ribofolin®, 800 mg Folsäure, 5 DF FB: 1.498,78 €	1.497,01 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾	
	PZN: 14279678 Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 85,32 € PZN: 14279709 Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 573,66 €	74,14 € [1,77 € ⁴⁾ ; 9,41 € ⁵⁾ 500,69 € [1,77 € ⁴⁾ ; 71,20 € ⁵⁾	
	PZN: 10852282 Cyramza®, 100 mg Ramucirumab, 1 DF AVP: 440,91 € PZN: 10852299 Cyramza®, 500 mg Ramucirumab, 1 DF AVP: 2.141,07 €	415,34 € [1,77 € ⁴⁾ ; 23,80 € ⁵⁾ 2.020,30 € [1,77 € ⁴⁾ ; 119,00 € ⁵⁾	
	FOLFIRI ¹⁾ + Cetuximab	PZN: 3728044 5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF FB: 16,40 € PZN: 2405764 Ribofluor®, 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 117,77 €	14,21 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,42 € ⁵⁾ 111,23 € [1,77 € ⁴⁾ ; 4,77 € ⁵⁾
		PZN: 4989864 Ribofolin®, 800 mg Folsäure, 5 DF FB: 1.498,78 €	1.497,01 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
PZN: 14279678 Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 85,32 € PZN: 14279709 Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 573,66 €		74,14 € [1,77 € ⁴⁾ ; 9,41 € ⁵⁾ 500,69 € [1,77 € ⁴⁾ ; 71,20 € ⁵⁾	

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
	PZN: 493528 Erbitux®, 100 mg Cetuximab, 1 DF AVP: 307,23 € PZN: 493540 Erbitux®, 500 mg Cetuximab, 1 DF AVP: 1.492,00 €	289,06 € [1,77 € ⁴⁾ ; 16,40 € ⁵⁾ 1.408,24 € [1,77 € ⁴⁾ ; 81,99 € ⁵⁾
FOLFIRI ¹⁾ + Panitumumab	PZN: 3728044 5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF FB: 16,40 € PZN: 2405764 Ribofluor®, 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 117,77 €	14,21 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,42 € ⁵⁾ 111,23 € [1,77 € ⁴⁾ ; 4,77 € ⁵⁾
	PZN: 4989864 Ribofolin®, 800 mg Folsäure, 5 DF FB: 1.498,78 €	1.497,01 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
	PZN: 14279678 Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 85,32 € PZN: 14279709 Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 573,66 €	74,14 € [1,77 € ⁴⁾ ; 9,41 € ⁵⁾ 500,69 € [1,77 € ⁴⁾ ; 71,20 € ⁵⁾
	PZN: 6078606 Vectibix®, 100 mg Panitumumab, 1 DF AVP: 658,01 € PZN: 6078629 Vectibix®, 400 mg Panitumumab, 1 DF AVP: 2.566,20 €	620,42 € [1,77 € ⁴⁾ ; 35,82 € ⁵⁾ 2.421,15 € [1,77 € ⁴⁾ ; 143,28 € ⁵⁾
	FOLFOX ²⁾	PZN: 3728044 5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF FB: 16,40 € PZN: 4989930 Ribofluor®, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 37,18 €
PZN: 3965258 Ribofolin®, 400 mg Folsäure, 1 DF FB: 165,22 € PZN: 4989858 Ribofolin®, 400 mg Folsäure, 5 DF FB: 793,02 €		163,45 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾ 791,25 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
PZN: 13576575 Oxaliplatin STADA®, 200 mg Oxaliplatin, 1 DF AVP: 399,05 €		378,87 € [1,77 € ⁴⁾ ; 18,41 € ⁵⁾

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
FOLFOX ²⁾ + Bevacizumab	PZN: 3728044 5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF FB: 16,40 € PZN: 4989930 Ribofluor [®] , 1.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 37,18 €	14,21 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,42 € ⁵⁾ 35,08 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,33 € ⁵⁾
	PZN: 3965258 Ribofolin [®] , 400 mg Folsäure, 1 DF FB: 165,22 € PZN: 4989858 Ribofolin [®] , 400 mg Folsäure, 5 DF FB: 793,02 €	163,45 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾ 791,25 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
	PZN: 13576575 Oxaliplatin STADA [®] , 200 mg Oxaliplatin, 1 DF AVP: 399,05 €	378,87 € [1,77 € ⁴⁾ ; 18,41 € ⁵⁾
	PZN: 16628404 Aybintio [®] , 400 mg Bevacizumab, 1 DF AVP: 1.553,06 €	1.465,87 € [1,77 € ⁴⁾ ; 85,42 € ⁵⁾
	CAPOX ³⁾	PZN: 8865840 Capecitabin HEXAL [®] , 150 mg Capecitabin, 120 Tabletten FB: 53,87 € PZN: 8867069 Capecitabin HEXAL [®] , 500 mg Capecitabin, 120 Tabletten FB: 151,57 €
PZN: 5738466 Oxaliplatin Kabi, 50 mg Oxaliplatin, 1 DF AVP: 164,65 € PZN: 13576575 Oxaliplatin STADA [®] , 200 mg Oxaliplatin, 1 DF AVP: 399,05 €		155,59 € [1,77 € ⁴⁾ ; 7,29 € ⁵⁾ 378,87 € [1,77 € ⁴⁾ ; 18,41 € ⁵⁾
CAPOX ³⁾ + Bevacizumab		PZN: 8865840 Capecitabin HEXAL [®] , 150 mg Capecitabin, 120 Tabletten FB: 53,87 € PZN: 8867069 Capecitabin HEXAL [®] , 500 mg Capecitabin, 120 Tabletten FB: 151,57 €
	PZN: 5738466 Oxaliplatin Kabi, 50 mg Oxaliplatin, 1 DF AVP: 164,65 €	155,59 € [1,77 € ⁴⁾ ; 7,29 € ⁵⁾

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
	PZN: 13576575 Oxaliplatin STADA®, 200 mg Oxaliplatin, 1 DF AVP: 399,05 €	378,87 € [1,77 € ⁴⁾ ; 18,41 € ⁵⁾
	PZN: 16517030 MVASI®, 100 mg Bevacizumab, 1 DF AVP: 396,51 €	373,40 € [1,77 € ⁴⁾ ; 21,34 € ⁵⁾
	PZN: 16628404 Aybintio®, 400 mg Bevacizumab, 1 DF AVP: 1.553,06 €	1.465,87 € [1,77 € ⁴⁾ ; 85,42 € ⁵⁾
5-Fluorouracil + Folinsäure	PZN: 4989930 Ribofluor®, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 37,18 €	35,08 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,33 € ⁵⁾
	PZN: 4989858 Ribofolin®, 400 mg Folinsäure, 5 DF FB: 793,02 €	791,25 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
5-Fluorouracil + Bevacizumab	PZN: 4989930 Ribofluor®, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 37,18 €	35,08 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,33 € ⁵⁾
	PZN: 16628404 Aybintio®, 400 mg Bevacizumab, 1 DF AVP: 1.553,06 €	1.465,87 € [1,77 € ⁴⁾ ; 85,42 € ⁵⁾
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab	PZN: 4989930 Ribofluor®, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF FB: 37,18 €	35,08 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,33 € ⁵⁾
	PZN: 4989858 Ribofolin®, 400 mg Folinsäure, 5 DF FB: 793,02 €	791,25 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
	PZN: 16628404 Aybintio®, 400 mg Bevacizumab, 1 DF AVP: 1.553,06 €	1.465,87 € [1,77 € ⁴⁾ ; 85,42 € ⁵⁾
Capecitabin	PZN: 8865840 Capecitabin HEXAL®, 150 mg Capecitabin, 120 Tabletten FB: 53,87 €	52,10 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
	PZN: 8867069 Capecitabin HEXAL®, 500 mg Capecitabin, 120 Tabletten FB: 151,57 €	149,80 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
Capecitabin + Bevacizumab	PZN: 8865840 Capecitabin HEXAL®, 150 mg Capecitabin, 120 Tabletten FB: 53,87 €	52,10 € [1,77 € ⁴⁾ ; 0,00 € ⁵⁾
	PZN: 8867069 Capecitabin HEXAL®, 500 mg Capecitabin, 120	149,80 €

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
	Tabletten FB: 151,57 €	[1,77 € ⁴ ; 0,00 € ⁵]
	PZN: 16517030 MVASI [®] , 100 mg Bevacizumab, 1 DF AVP: 396,51 €	373,40 € [1,77 € ⁴ ; 21,34 € ⁵]
	PZN: 16628404 Aybintio [®] , 400 mg Bevacizumab, 1 DF AVP: 1.553,06 €	1.465,87 € [1,77 € ⁴ ; 85,42 € ⁵]
Irinotecan	PZN: 14279684 Irinotecan HCl AqVida, 100 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 198,02 €	172,59 € [1,77 € ⁴ ; 23,66 € ⁵]
	PZN: 14279709 Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF AVP: 573,66 €	500,69 € [1,77 € ⁴ ; 71,20 € ⁵]
Panitumumab	PZN: 6078606 Vectibix [®] , 100 mg Panitumumab, 1 DF AVP: 658,01 €	620,42 € [1,77 € ⁴ ; 35,82 € ⁵]
	PZN: 6078629 Vectibix [®] , 400 mg Panitumumab, 1 DF AVP: 2.566,20 €	2.421,15 € [1,77 € ⁴ ; 143,28 € ⁵]
Cetuximab	PZN: 493528 Erbix [®] , 100 mg Cetuximab, 1 DF AVP: 307,23 €	289,06 € [1,77 € ⁴ ; 16,40 € ⁵]
	PZN: 493540 Erbix [®] , 500 mg Cetuximab, 1 DF AVP: 1.492,00 €	1.408,24 € [1,77 € ⁴ ; 81,99 € ⁵]
Trifluridin/Tipiracil	PZN: 11862153 Lonsurf [®] , 15 mg Trifluridin/Tipiracil, 60 Tabletten AVP: 2.348,49 €	2.346,72 € [1,77 € ⁴ ; 0,00 € ⁵]
	PZN: 11862199 Lonsurf [®] , 20 mg Trifluridin/Tipiracil, 60 Tabletten AVP: 3.112,18 €	3.110,41 € [1,77 € ⁴ ; 0,00 € ⁵]
1) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan 2) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin 3) Capecitabin + Oxaliplatin 4) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V 5) Rabatte nach § 130a SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis FB: Festbetrag		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-18 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, entsprechend den Angaben im ABDA-Artikelstamm von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsgeregelte Produkte, ggf. in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.06.2021 aus dem ABDA-Artikelstamm. Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder ausschließlich für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die Packung herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Der Apothekenverkaufspreis für Nivolumab (OPDIVO®) beträgt 544,32 € für die 40 mg Lösung und 1.344,24 € für die 100 mg Lösung in jeweils einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (29,53 €, bzw. 73,81 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 513,02 € bzw. 1.268,66 € zu Lasten der GKV.

Der Apothekenverkaufspreis für Ipilimumab (YERVOY®) beträgt 3.849,07 € für 50 mg Lösung in einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V (216,54 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 3.630,76 € zu Lasten der GKV.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

FOLFIRI

Der Festbetrag für eine Durchstechflasche mit 1.000 mg 5-Fluorouracil (bspw. 5-FU medac) beträgt 16,40 € und für 5.000 mg à 5 Durchstechflaschen 117,77 €. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (0,42 € bzw. 4,77 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 14,21 € bzw. 111,23 € zu Lasten der GKV.

Der Festbetrag für 5 Durchstechflaschen mit 800 mg Folinsäure (bspw. Ribofolin®) beträgt 1.498,78 €. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 1.497,01 € zu Lasten der GKV.

Der Apothekenverkaufspreis für eine Durchstechflasche mit 40 mg Irinotecan (bspw. Irinotecan HCl AqVida) beträgt 85,32 € und für 300 mg 573,66 €. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (9,41 € bzw. 71,20 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 74,14 € bzw. 500,69 € zu Lasten der GKV.

FOLFIRI + Bevacizumab

Die Kosten für FOLFIRI sind identisch zu den oben gezeigten.

Der Apothekenverkaufspreis für Bevacizumab (bspw. Aybintio®) beträgt 1.553,06 € für 400 mg in einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V (85,42 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 1.465,87 € zu Lasten der GKV.

FOLFIRI + Aflibercept

Die Kosten für FOLFIRI sind identisch zu den oben gezeigten.

Der Apothekenverkaufspreis für Aflibercept (Zaltrap®) beträgt 769,63 € für 200 mg in einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 767,86 € zu Lasten der GKV.

FOLFIRI + Ramucirumab

Die Kosten für FOLFIRI sind identisch zu den oben gezeigten.

Der Apothekenverkaufspreis für Ramucirumab (Cyramza®) beträgt 440,91 € für 100 mg und 2.141,07 € für 500 mg in jeweils einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (23,80 €, bzw. 119,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 415,34 € bzw. 2.020,30 € zu Lasten der GKV.

FOLFIRI + Cetuximab

Die Kosten für FOLFIRI sind identisch zu den oben gezeigten.

Der Apothekenverkaufspreis für Cetuximab (Erbix®) beträgt 307,23 € für 100 mg und 1.492,00 € für 500 mg in jeweils einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug der gesetzlichen

Rabatte nach § 130a SGB V (16,40 €, bzw. 81,99 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 289,06 € bzw. 1.408,24 € zu Lasten der GKV.

FOLFIRI + Panitumumab

Die Kosten für FOLFIRI sind identisch zu den oben gezeigten.

Der Apothekenverkaufspreis für Panitumumab (Vectibix[®]) beträgt 658,01 € für 100 mg und 2.566,20 € für 400 mg in jeweils einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (35,82 €, bzw. 143,28 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 620,42 € bzw. 2.421,15 € zu Lasten der GKV.

FOLFOX

Der Festbetrag für eine Durchstechflasche mit 1.000 mg 5-Fluorouracil (bspw. 5-FU medac) beträgt 16,40 € und mit 5 Durchstechflaschen à 1.000 mg 37,18 €. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (0,42 € bzw. 0,33 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 14,21 € bzw. 35,08 € zu Lasten der GKV.

Der Festbetrag für eine Durchstechflasche mit 400 mg Folsäure (bspw. Ribofolin[®]) beträgt 165,22 € und für 5 Durchstechflaschen 793,02 €. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 163,45 € bzw. 791,25 € zu Lasten der GKV.

Der Apothekenverkaufspreis für eine Durchstechflasche mit 200 mg Oxaliplatin (bspw. Oxaliplatin STADA[®]) beträgt 399,05 €. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V (18,41 €) und nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 378,87 € zu Lasten der GKV.

FOLFOX + Bevacizumab

Die Kosten für FOLFOX sind identisch zu den oben gezeigten.

Der Apothekenverkaufspreis für Bevacizumab (bspw. Aybintio[®]) beträgt 1.553,06 € für 400 mg in einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V (85,42 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 1.465,87 € zu Lasten der GKV.

CAPOX

Der Festbetrag für 120 Tabletten mit jeweils 150 mg Capecitabin (bspw. Capecitabin HEXAL[®]) beträgt 53,87 € und für jeweils 500 mg 151,57 €. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 52,10 € bzw. 149,80 € zu Lasten der GKV.

Der Apothekenverkaufspreis für eine Durchstechflasche mit 50 mg Oxaliplatin (bspw. Oxaliplatin Kabi) beträgt 164,65 € und mit 200 mg (bspw. Oxaliplatin STADA[®]) 399,05 €. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (7,29 € bzw. 18,41 €) und nach

§ 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 155,59 € bzw. 378,87 € zu Lasten der GKV.

CAPOX + Bevacizumab

Die Kosten für FOLFOX sind identisch zu den oben gezeigten.

Der Apothekenverkaufspreis für Bevacizumab (bspw. Aybintio[®]) beträgt 1.553,06 € für 400 mg bzw. 396,51 € für 100 mg (bspw. MVASI[®]) in jeweils einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V (85,42 € bzw. 21,34 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 1.465,87 € bzw. 373,40 € zu Lasten der GKV.

5-Fluorouracil + Folinsäure

Der Festbetrag für 5 Durchstechflaschen mit 1.000 mg 5-Fluorouracil (bspw. Ribofluor[®]) beträgt 37,18 €. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (0,33 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 35,08 € zu Lasten der GKV.

Der Festbetrag für 5 Durchstechflaschen mit 400 mg Folinsäure (bspw. Ribofolin[®]) beträgt 793,02 €. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 791,25 € zu Lasten der GKV.

5-Fluorouracil + Bevacizumab

Der Festbetrag für 5 Durchstechflaschen mit 1.000 mg 5-Fluorouracil (bspw. Ribofluor[®]) beträgt 37,18 €. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (0,33 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 35,08 € zu Lasten der GKV.

Der Apothekenverkaufspreis für Bevacizumab (bspw. Aybintio[®]) beträgt 1.553,06 € für 400 mg in einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V (85,42 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 1.465,87 € zu Lasten der GKV.

5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab

Der Festbetrag für 5 Durchstechflaschen mit 1.000 mg 5-Fluorouracil (bspw. Ribofluor[®]) beträgt 37,18 €. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (0,33 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 35,08 € zu Lasten der GKV.

Der Festbetrag für 5 Durchstechflaschen mit 400 mg Folinsäure (bspw. Ribofolin[®]) beträgt 793,02 €. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 791,25 € zu Lasten der GKV.

Der Apothekenverkaufspreis für Bevacizumab (bspw. Aybintio[®]) beträgt 1.553,06 € für 400 mg in einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V (85,42 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 1.465,87 € zu Lasten der GKV.

Capecitabin

Der Festbetrag für 120 Tabletten mit jeweils 150 mg Capecitabin (bspw. Capecitabin HEXAL[®]) beträgt 53,87 € und für jeweils 500 mg 151,57 €. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 52,10 € bzw. 149,80 € zu Lasten der GKV.

Capecitabin + Bevacizumab

Der Festbetrag für 120 Tabletten mit jeweils 150 mg Capecitabin (bspw. Capecitabin HEXAL[®]) beträgt 53,87 € und für jeweils 500 mg 151,57 €. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 52,10 € bzw. 149,80 € zu Lasten der GKV.

Der Apothekenverkaufspreis für Bevacizumab (bspw. Aybintio[®]) beträgt 1.553,06 € für 400 mg bzw. 396,51 € für 100 mg (bspw. MVASI[®]) in jeweils einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V (85,42 € bzw. 21,34 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 1.465,87 € bzw. 373,40 € zu Lasten der GKV.

Irinotecan

Der Apothekenverkaufspreis für eine Durchstechflasche mit 100 mg Irinotecan (bspw. Irinotecan HCl AqVida) beträgt 198,02 € und für 300 mg 573,66 €. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (23,66 € bzw. 71,20 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 172,59 € bzw. 500,69 € zu Lasten der GKV.

Panitumumab

Der Apothekenverkaufspreis für Panitumumab (Vectibix[®]) beträgt 658,01 € für 100 mg und 2.566,20 € für 400 mg in jeweils einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (35,82 €, bzw. 143,28 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 620,42 € bzw. 2.421,15 € zu Lasten der GKV.

Cetuximab

Der Apothekenverkaufspreis für Cetuximab (Erbix[®]) beträgt 307,23 € für 100 mg und 1.492,00 € für 500 mg in jeweils einer Durchstechflasche. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (16,40 €, bzw. 81,99 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 289,06 € bzw. 1.408,24 € zu Lasten der GKV.

Trifluridin/Tipiracil

Der Apothekenverkaufspreis für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) beträgt 2.348,49 € für 15 mg und 3.112,18 € für 20 mg bei jeweils 60 Tabletten. Nach dem Abzug des gesetzlichen Rabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten von 2.346,72 € bzw. 3.110,41 € zu Lasten der GKV.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-19: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ⁴⁾
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Ipilimumab	OPDIVO [®] , 40 mg Nivolumab, 1 DF	513,02 €	24,1	12.363,78 €
	OPDIVO [®] , 100 mg Nivolumab, 1 DF	1.268,66 €	48,2	61.149,41 €
	YERVOY [®] 50 mg Ipilimumab, 1 DF	3.630,76 €	8	29.046,08 €
	Summe:			102.559,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell)				
FOLFIRI ¹⁾	5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF	14,21 €	26,1	370,88 €
	Ribofluor [®] , 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF	111,23 €	5,22	580,62 €
	Ribofolin [®] , 800 mg Folinsäure, 5 DF	1.497,01 €	5,22	7.814,39 €
	Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF	74,14 €	52,2	3.870,11 €
	Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF	500,69 €	26,1	13.068,01 €
	Summe:			25.704,01 €
FOLFIRI ¹⁾ + Bevacizumab	5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF	14,21 €	26,1	370,88 €
	Ribofluor [®] , 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF	111,23 €	5,22	580,62 €
	Ribofolin [®] , 800 mg Folinsäure, 5 DF	1.497,01 €	5,22	7.814,39 €
	Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF	74,14 €	52,2	3.870,11 €
	Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF	500,69 €	26,1	13.068,01 €
	Aybintio [®] , 400 mg Bevacizumab, 1 DF	1.465,87 €	26,1 – 52,2	38.259,21 € – 76.518,41 €
	Summe:			63.963,22 € – 102.222,42 €
FOLFIRI ¹⁾ + Aflibercept	5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF	14,21 €	26,1	370,88 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ⁴⁾
	Ribofluor [®] , 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF	111,23 €	5,22	580,62 €
	Ribofolin [®] , 800 mg Folsäure, 5 DF	1.497,01 €	5,22	7.814,39 €
	Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF	74,14 €	52,2	3.870,11 €
	Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF	500,69 €	26,1	13.068,01 €
	Zaltrap [®] , 200 mg Aflibercept, 1 DF	767,86 €	52,2	40.082,29 €
	Summe:			65.786,30 €
FOLFIRI ¹⁾ + Ramucirumab	5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF	14,21 €	26,1	370,88 €
	Ribofluor [®] , 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF	111,23 €	5,22	580,62 €
	Ribofolin [®] , 800 mg Folsäure, 5 DF	1.497,01 €	5,22	7.814,39 €
	Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF	74,14 €	52,2	3.870,11 €
	Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF	500,69 €	26,1	13.068,01 €
	Cyramza [®] , 100 mg Ramucirumab, 1 DF	415,34 €	52,2	21.680,75 €
	Cyramza [®] , 500 mg Ramucirumab, 1 DF	2.020,30 €	26,1	52.729,83 €
	Summe:			100.114,59 €
FOLFIRI ¹⁾ + Cetuximab	5-FU medac, 1.000 mg 5-Fluorouracil, 1 DF	14,21 €	26,1	370,88 €
	Ribofluor [®] , 5.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF	111,23 €	5,22	580,62 €
	Ribofolin [®] , 800 mg Folsäure, 5 DF	1.497,01 €	5,22	7.814,39 €
	Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF	74,14 €	52,2	3.870,11 €
	Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF	500,69 €	26,1	13.068,01 €
	Erbitux [®] , 100 mg Cetuximab, 1 DF	289,06 €	3	867,18 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ⁴⁾
	Erbitux [®] , 500 mg Cetuximab, 1 DF	1.408,24 €	52,1	73.369,30 €
	Summe: 99.940,49 €			
FOLFIRI ¹⁾ + Panitumumab	5-FU medac, 1.000 mg 5- Fluorouracil, 1 DF	14,21 €	26,1	370,88 €
	Ribofluor [®] , 5.000 mg 5- Fluorouracil, 5 DF	111,23 €	5,22	580,62 €
	Ribofolin [®] , 800 mg Folinsäure, 5 DF	1.497,01 €	5,22	7.814,39 €
	Irinotecan HCl AqVida, 40 mg Irinotecan, 1 DF	74,14 €	52,2	3.870,11 €
	Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF	500,69 €	26,1	13.068,01 €
	Vectibix [®] , 100 mg Panitumumab, 1 DF	620,42 €	26,1	16.192,96 €
	Vectibix [®] , 400 mg Panitumumab, 1 DF	2.421,15 €	26,1	63.192,02 €
	Summe: 105.088,99 €			
FOLFOX ²⁾	5-FU medac, 1.000 mg 5- Fluorouracil, 1 DF	14,21 €	2	28,42 €
	Ribofluor [®] , 1.000 mg 5- Fluorouracil, 5 DF	35,08 €	14	491,12 €
	Ribofolin [®] , 400 mg Folinsäure, 1 DF	163,45 €	4	653,80 €
	Ribofolin [®] , 400 mg Folinsäure, 5 DF	791,25 €	4	3.165,00 €
	Oxaliplatin STADA [®] , 200 mg Oxaliplatin, 1 DF	378,87 €	12	4.546,44 €
	Summe: 8.884,78 €			
FOLFOX ²⁾ + Bevacizumab	5-FU medac, 1.000 mg 5- Fluorouracil, 1 DF	14,21 €	2	28,42 €
	Ribofluor [®] , 1.000 mg 5- Fluorouracil, 5 DF	35,08 €	14	491,12 €
	Ribofolin [®] , 400 mg Folinsäure, 1 DF	163,45 €	4	653,80 €
	Ribofolin [®] , 400 mg Folinsäure, 5 DF	791,25 €	4	3.165,00 €
	Oxaliplatin STADA [®] , 200 mg Oxaliplatin, 1 DF	378,87 €	12	4.546,44 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ⁴⁾
	Aybintio [®] , 400 mg Bevacizumab, 1 DF	1.465,87 €	26,1 – 52,2	38.259,21 € – 76.518,41 €
			Summe:	47.143,99 € – 85.403,19 €
CAPOX ³⁾	Capecitabin HEXAL [®] , 150 mg Capecitabin, 120 Tabletten	52,10 €	3,7 $\bar{3}$	194,51 €
	Capecitabin HEXAL [®] , 500 mg Capecitabin, 120 Tabletten	149,80 €	5,6	838,88 €
	Oxaliplatin Kabi, 50 mg Oxaliplatin, 1 DF	155,59 €	8	1.244,72 €
	Oxaliplatin STADA [®] , 200 mg Oxaliplatin, 1 DF	378,87 €	8	3.030,96 €
			Summe:	5.309,07 €
CAPOX ³⁾ + Bevacizumab	Capecitabin HEXAL [®] , 150 mg Capecitabin, 120 Tabletten	52,10 €	3,7 $\bar{3}$	194,51 €
	Capecitabin HEXAL [®] , 500 mg Capecitabin, 120 Tabletten	149,80 €	5,6	838,88 €
	Oxaliplatin Kabi, 50 mg Oxaliplatin, 1 DF	155,59 €	8	1.244,72 €
	Oxaliplatin STADA [®] , 200 mg Oxaliplatin, 1 DF	378,87 €	8	3.030,96 €
	MVASI [®] , 100 mg Bevacizumab, 1 DF	373,40 €	34,8	12.994,32 €
	Aybintio [®] , 400 mg Bevacizumab, 1 DF	1.465,87 €	17,4 – 52,2	25.506,14 € – 76.518,41 €
			Summe:	43.809,53 € – 81.827,48 €
5-Fluorouracil + Folinsäure	Ribofluor [®] , 1.000 mg 5- Fluorouracil, 5 DF	35,08 €	31,32	1.098,71 €
	Ribofolin [®] , 400 mg Folinsäure, 5 DF	791,25 €	10,44	8.260,65 €
			Summe:	9.359,36 €
5-Fluorouracil + Bevacizumab	Ribofluor [®] , 1.000 mg 5- Fluorouracil, 5 DF	35,08 €	31,32	1.098,71 €
	Aybintio [®] , 400 mg Bevacizumab, 1 DF	1.465,87 €	26,1 – 52,2	38.259,21 € – 76.518,41 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ⁴⁾
				Summe: 39.357,92 € – 77.617,12 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab	Ribofluor [®] , 1.000 mg 5-Fluorouracil, 5 DF	35,08 €	31,32	1.098,71 €
	Ribofolin [®] , 400 mg Folinsäure, 5 DF	791,25 €	10,44	8.260,65 €
	Aybintio [®] , 400 mg Bevacizumab, 1 DF	1.465,87 €	26,1 – 52,2	38.259,21 € – 76.518,41 €
				Summe: 47.618,57 € – 85.877,77 €
Capecitabin	Capecitabin HEXAL [®] , 150 mg Capecitabin, 120 Tabletten	52,10 €	8,12	423,05 €
	Capecitabin HEXAL [®] , 500 mg Capecitabin, 120 Tabletten	149,80 €	16,24	2.432,75 €
				Summe: 2.855,80 €
Capecitabin + Bevacizumab	Capecitabin HEXAL [®] , 150 mg Capecitabin, 120 Tabletten	52,10 €	8,12	423,05 €
	Capecitabin HEXAL [®] , 500 mg Capecitabin, 120 Tabletten	149,80 €	16,24	2.432,75 €
	MVASI [®] , 100 mg Bevacizumab, 1 DF	373,40 €	34,8	12.994,32 €
	Aybintio [®] , 400 mg Bevacizumab, 1 DF	1.465,87 €	17,4 – 52,2	25.506,14 € – 76.518,41 €
				Summe: 41.356,26 € – 79.374,21 €
Irinotecan	Irinotecan HCl AqVida, 100 mg Irinotecan, 1 DF	172,59 €	17,4	3.003,07 €
	Irinotecan HCl AqVida, 300 mg Irinotecan, 1 DF	500,69 €	34,8	17.424,01 €
	Summe:			20.427,08 €
Panitumumab	Vectibix [®] , 100 mg Panitumumab, 1 DF	620,42 €	26,1	16.192,96 €
	Vectibix [®] , 400 mg Panitumumab, 1 DF	2.421,15 €	26,1	63.192,02 €
	Summe:			79.384,98 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ⁴⁾
Cetuximab	Erbitux [®] , 100 mg Cetuximab, 1 DF	289,06 €	3	867,18 €
	Erbitux [®] , 500 mg Cetuximab, 1 DF	1.408,24 €	52,1	73.369,30 €
	Summe:			74.236,48 €
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf [®] , 15 mg Trifluridin/Tipiracil, 60 Tabletten	2.346,72 €	13	30.507,36 €
	Lonsurf [®] , 20 mg Trifluridin/Tipiracil, 60 Tabletten	3.110,41 €	4,33	13.478,44 €
	Summe:			43.985,80 €
1) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan 2) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin 3) Capecitabin + Oxaliplatin 4) Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt mit der ungerundeten Packungsanzahl DF: Durchstechflasche				

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.

3.3.4.1 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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				
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell)				
FOLFIRI ¹⁾	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	entfällt	entfällt	entfällt
FOLFIRI ¹⁾ + Bevacizumab		entfällt	entfällt	entfällt
FOLFIRI ¹⁾ + Aflibercept		entfällt	entfällt	entfällt
FOLFIRI ¹⁾ + Ramucirumab		entfällt	entfällt	entfällt
FOLFIRI ¹⁾ + Cetuximab		Cetuximab: Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid	1	52,1
FOLFIRI ¹⁾ + Panitumumab		entfällt	entfällt	entfällt
FOLFOX ²⁾		entfällt	entfällt	entfällt
FOLFOX ²⁾ + Bevacizumab		entfällt	entfällt	entfällt
CAPOX ³⁾		entfällt	entfällt	entfällt
CAPOX ³⁾ + Bevacizumab		entfällt	entfällt	entfällt
5-Fluorouracil + Folinsäure		entfällt	entfällt	entfällt
5-Fluorouracil + Bevacizumab		entfällt	entfällt	entfällt

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
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab		entfällt	entfällt	entfällt
Capecitabin		entfällt	entfällt	entfällt
Capecitabin + Bevacizumab		entfällt	entfällt	entfällt
Irinotecan		entfällt	entfällt	entfällt
Panitumumab		entfällt	entfällt	entfällt
Cetuximab		Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid	1	52,1
Trifluridin/Tipiracil		entfällt	entfällt	entfällt
1) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan 2) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin 3) Capecitabin + Oxaliplatin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie bestehen. Gemäß den Vorgaben des G-BA sind lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Für Nivolumab + Ipilimumab fallen keine mit der Anwendung der Arzneimittel unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten an.

Außer im Falle von Cetuximab fallen für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine mit der Anwendung der Arzneimittel unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten an, welche den Leistungsbestandteilen § 4 Abs. 8 AM-NutzenV entsprechen.

Laut Fachinformation zu Cetuximab müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Fachinformation zu Cetuximab werden zur empfohlenen Prämedikation keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind (siehe hierzu auch G-BA-Beschluss zu Pembrolizumab (D-508) [21]).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (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 3-22: 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			
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter	entfällt	entfällt

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
	Kombinationschemotherapie		
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell)			
FOLFIRI ¹⁾	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie	entfällt	entfällt
FOLFIRI ¹⁾ + Bevacizumab		entfällt	entfällt
FOLFIRI ¹⁾ + Aflibercept		entfällt	entfällt
FOLFIRI ¹⁾ + Ramucirumab		entfällt	entfällt
FOLFIRI ¹⁾ + Cetuximab		Cetuximab: Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid	-
FOLFIRI ¹⁾ + Panitumumab		entfällt	entfällt
FOLFOX ²⁾		entfällt	entfällt
FOLFOX ²⁾ + Bevacizumab		entfällt	entfällt
CAPOX ³⁾		entfällt	entfällt
CAPOX ³⁾ + Bevacizumab		entfällt	entfällt
5-Fluorouracil + Folinsäure		entfällt	entfällt
5-Fluorouracil + Bevacizumab		entfällt	entfällt
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab		entfällt	entfällt
Capecitabin		entfällt	entfällt
Capecitabin + Bevacizumab		entfällt	entfällt
Irinotecan		entfällt	entfällt
Panitumumab		entfällt	entfällt
Cetuximab		Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid	-
Trifluridin/Tipiracil		entfällt	entfällt
1) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan 2) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin 3) Capecitabin + Oxaliplatin			

3.3.4.2 Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Beschlusspraxis des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzuberei-

tung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörper werden gemäß Hilfstaxe veranschlagt.

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe, sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen:

- „Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“ Im vorliegenden Fall handelt es sich bei Nivolumab, Ipilimumab, Cetuximab, Panitumumab, Ramucirumab und Bevacizumab um monoklonale Antikörper. Bei den Kosten dieser Wirkstoffe wird dementsprechend der pauschale Zuschlag von 71 € pro applikationsfertiger Zubereitung, multipliziert mit den jeweiligen Behandlungstagen, hinzugerechnet (siehe Tabelle 3-23).
- „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig.“ Im vorliegenden Fall handelt es sich bei Irinotecan, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Aflibercept um aseptisch zuzubereitende antineoplastische Mittel. Bei den Kosten dieser Wirkstoffe wird dementsprechend der pauschale Zuschlag von 81 € pro applikationsfertige Zubereitung, multipliziert mit den jeweiligen Behandlungstagen, hinzugerechnet (siehe Tabelle 3-23).
- „Für die Herstellung parenteraler Calcium- und Natriumfolinatlösungen ist pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 39,00 Euro abrechnungsfähig. Werden Calcium oder Natriumfolinat mit Wirkstoffen gemischt, die unter die Regelungen der Anlage 3 Teil 2 fallen, kann nur ein Arbeitspreis nach den Regelungen Anlage 3 des Teils 2 Nr. 8 berechnet werden.“ Im vorliegenden Fall werden für jede applikationsfertige Einheit Folinsäure 39 € angesetzt, da bspw. Irinotecan, 5-Fluorouracil und Folinsäure gemäß Fachinformation nicht gemischt werden dürfen. Siehe hierzu auch die Ausführung des IQWiG in der Nutzenbewertung von Encorafenib (A20-56) [22].

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Anwendung in Euro	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab: 71,00 €	24,1 (Nivolumab)	Nivolumab: 1.711,10 €
	Ipilimumab: 71,00 €	4 (Ipilimumab)	Ipilimumab: 284,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Anwendung in Euro	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell)			
FOLFIRI ¹⁾	5-Fluorouracil: 81,00 €	26,1	5-Fluorouracil: 2.114,10 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 1.017,90 €
	Irinotecan: 81,00 €		Irinotecan: 2.114,10 €
FOLFIRI ¹⁾ + Bevacizumab	5-Fluorouracil: 81,00 €	26,1	5-Fluorouracil: 2.114,10 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 1.017,90 €
	Irinotecan: 81,00 €		Irinotecan: 2.114,10 €
	Bevacizumab: 71,00 €		Bevacizumab: 1.853,10 €
FOLFIRI ¹⁾ + Aflibercept	5-Fluorouracil: 81,00 €	26,1	5-Fluorouracil: 2.114,10 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 1.017,90 €
	Irinotecan: 81,00 €		Irinotecan: 2.114,10 €
	Aflibercept: 81,00 €		Aflibercept: 2.114,10 €
FOLFIRI ¹⁾ + Ramucirumab	5-Fluorouracil: 81,00 €	26,1	5-Fluorouracil: 2.114,10 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 1.017,90 €
	Irinotecan: 81,00 €		Irinotecan: 2.114,10 €
	Ramucirumab: 71,00 €		Ramucirumab: 1.853,10 €
FOLFIRI ¹⁾ + Cetuximab	5-Fluorouracil: 81,00 €	26,1 (FOLFIRI)	5-Fluorouracil: 2.114,10 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 1.017,90 €
	Irinotecan: 81,00 €	1 (Cetuximab Initialtherapie)	Irinotecan: 2.114,10 €
	Cetuximab: 71,00 €	51,1 (Cetuximab Erhaltungstherapie)	Cetuximab: 3.699,10 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Anwendung in Euro	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
FOLFIRI ¹⁾ + Panitumumab	5-Fluorouracil: 81,00 €	26,1	5-Fluorouracil: 2.114,10 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 1.017,90 €
	Irinotecan: 81,00 €		Irinotecan: 2.114,10 €
	Panitumumab: 71,00 €		Panitumumab: 1.853,10 €
FOLFOX ²⁾	5-Fluorouracil: 81,00 €	24 (5-Fluorouracil + Folinsäure) 12 (Oxaliplatin)	5-Fluorouracil: 1.944,00 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 936,00 €
	Oxaliplatin: 81,00 €		Oxaliplatin: 972,00 €
FOLFOX ²⁾ + Bevacizumab	5-Fluorouracil: 81,00 €	24 (5-Fluorouracil + Folinsäure) 12 (Oxaliplatin) 26,1 (Bevacizumab)	5-Fluorouracil: 1.944,00 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 936,00 €
	Oxaliplatin: 81,00 €		Oxaliplatin: 972,00 €
	Bevacizumab: 71,00 €		Bevacizumab: 1.853,10 €
CAPOX ³⁾	Oxaliplatin: 81,00 €	8 (Oxaliplatin)	Oxaliplatin: 648,00 €
CAPOX ³⁾ + Bevacizumab	Oxaliplatin: 81,00 €	8 (Oxaliplatin)	Oxaliplatin: 648,00 €
	Bevacizumab: 71,00 €	17,4 (Bevacizumab)	Bevacizumab: 1.235,40 €
5-Fluorouracil + Folinsäure	5-Fluorouracil: 81,00 €	52,2	5-Fluorouracil: 4.228,20 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 2.035,80 €
5-Fluorouracil + Bevacizumab	5-Fluorouracil: 81,00 €	52,2 (Fluorouracil)	5-Fluorouracil: 4.228,20 €
	Bevacizumab: 71,00 €	26,1 (Bevacizumab)	Bevacizumab: 1.853,10 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Anwendung in Euro	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab	5-Fluorouracil: 81,00 €	52,2 (Fluorouracil + Folinsäure) 26,1 (Bevacizumab)	5-Fluorouracil: 4.228,20 €
	Folinsäure: 39,00 €		Folinsäure: 2.035,80 €
	Bevacizumab: 71,00 €		Bevacizumab: 1.853,10 €
Capecitabin + Bevacizumab	Bevacizumab: 71,00 €	17,4 (Bevacizumab)	Bevacizumab: 1.235,40 €
Irinotecan	81,00 €	17,4	1.409,40 €
Panitumumab	71,00 €	26,1	1.853,10 €
Cetuximab	71,00 €	1 (Initialtherapie) 51,1 (Erhaltungstherapie)	3.699,10 €
1) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan 2) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin 3) Capecitabin + Oxaliplatin			

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. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	102.559,27 €	entfällt	Nivolumab: 1.711,10 € Ipilimumab: 284,00 €	104.554,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell)					
FOLFIRI ¹⁾	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	25.704,01 €	entfällt	5-Fluorouracil: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 € Irinotecan: 2.114,10 €	30.950,11 €
FOLFIRI ¹⁾ + Bevacizumab		63.963,22 € – 102.222,42 €	entfällt	5-Fluorouracil: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 € Irinotecan: 2.114,10 € Bevacizumab: 1.853,10 €	71.062,42 € – 109.321,62 €
FOLFIRI ¹⁾ + Aflibercept		65.786,30 €	entfällt	5-Fluorouracil: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 € Irinotecan: 2.114,10 € Aflibercept: 2.114,10 €	73.146,50 €
FOLFIRI ¹⁾ + Ramucirumab		100.114,59 €	entfällt	5-Fluorouracil: 2.114,10 €	107.213,79 €

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
				Folinsäure: 1.017,90 € Irinotecan: 2.114,10 € Ramucirumab: 1.853,10 €	
FOLFIRI ¹⁾ + Cetuximab		99.940,49 €	entfällt / -	5-Fluorouracil: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 € Irinotecan: 2.114,10 € Cetuximab: 3.699,10 €	108.885,69 €
FOLFIRI ¹⁾ + Panitumumab		105.088,99 €	entfällt	5-Fluorouracil: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 € Irinotecan: 2.114,10 € Panitumumab: 1.853,10 €	112.188,19 €
FOLFOX ²⁾		8.884,78 €	entfällt	5-Fluorouracil: 1.944,00 € Folinsäure: 936,00 € Oxaliplatin: 972,00 €	12.736,78 €
FOLFOX ²⁾ + Bevacizumab		47.143,99 € – 85.403,19 €	entfällt	5-Fluorouracil: 1.944,00 € Folinsäure: 936,00 € Oxaliplatin: 972,00 € Bevacizumab: 1.853,10 €	52.849,09 € – 91.108,29 €
CAPOX ³⁾		5.309,07 €	entfällt	Capecitabin: entfällt	5.957,07 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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-therapie-kosten pro Patient in Euro
				Oxaliplatin: 648,00 €	
CAPOX ³⁾ + Bevacizumab		43.809,53 € – 81.827,48 €	entfällt	Capecitabin: entfällt Oxaliplatin: 648,00 € Bevacizumab: 1.235,40 €	45.692,93 € – 83.710,88 €
5-Fluorouracil + Folinsäure		9.359,36 €	entfällt	5-Fluorouracil: 4.228,20 € Folinsäure: 2.035,80 €	15.623,36 €
5-Fluorouracil + Bevacizumab		39.357,92 € – 77.617,12 €	entfällt	5-Fluorouracil: 4.228,20 € Bevacizumab: 1.853,10 €	45.439,22 € – 83.698,42 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab		47.618,57 € – 85.877,77 €	entfällt	5-Fluorouracil: 4.228,20 € Folinsäure: 2.035,80 € Bevacizumab: 1.853,10 €	55.735,67 € – 93.994,87 €
Capecitabin		2.855,80 €	entfällt	entfällt	2.855,80 €
Capecitabin + Bevacizumab		41.356,26 € – 79.374,21 €	entfällt	Capecitabin: entfällt Bevacizumab: 1.235,40 €	42.591,66 € – 80.609,61 €
Irinotecan		20.427,08 €	entfällt	1.409,40 €	21.836,48 €
Panitumumab		79.384,98 €	entfällt	1.853,10 €	81.238,08 €
Cetuximab		74.236,48 €	-	3.699,10 €	77.935,58 €
Trifluridin/ Tipiracil		43.985,80 €	entfällt	entfällt	43.985,80 €
1) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan 2) 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin 3) Capecitabin + Oxaliplatin					

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.

Die Anzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beträgt 351 – 475 Patienten pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.4).

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist ein durch die EMA zugelassenes Arzneimittel für mKRRK-Patienten mit dMMR/MSI-H, einem Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischem Bedarf. Es ist daher davon auszugehen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab künftig einen großen Stellenwert in der Therapie der dMMR/MSI-H-Patienten haben wird.

Da sich derzeit jedoch weitere Substanzen zur Behandlung des mKRRK in der klinischen Entwicklung befinden, sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst. Zu diesen Faktoren liegen keine hinreichend belastbaren Daten vor, die das Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren beschreiben. Eine belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist aus den genannten Gründen nicht möglich.

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf den zu erwartenden Versorgungsanteil für Nivolumab dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Ist eine systemische Therapie indiziert, könnten nachfolgende Gründe bei einem Teil der Patienten in der Zielpopulation gegen eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie, wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofils oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Es wird aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation, des

patientenrelevanten Zusatznutzens und aufgrund des als behandelbar einzustufenden Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patienten aus diesen Gründen keine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhalten werden.

- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen, wie z.B. den Einsatz einer antiangiogenen Therapie oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie

Kontraindikationen

In den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab sind als Kontraindikationen lediglich „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben [1, 2]. Es wird aber davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhalten werden.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab konnten bislang innerhalb der Zulassungsstudie CA209-142 für die Indikationen mKRK mit dMMR/MSI-H gewonnen werden. In der Studie brachen 14 % der Patienten unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (siehe Modul 4 O, Abschnitt 4.3.2.3.1.6).

Versorgungssituation mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sind nicht explizit für dMMR/MSI-H indiziert. Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist zu erwarten, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab künftig einen hohen Stellenwert für mKRK-Patienten mit dMMR/MSI-H nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie haben wird. Die Entscheidung für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird sich dabei an der Frage ausrichten, ob Patienten für diese Therapie in Frage kommen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es wird erwartet, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die überwiegende Mehrheit der Patienten ihre Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im ambulanten Bereich (gastroonkologisch tätige Praxen oder Klinikambulanzen) erhalten wird. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesem Anwendungsgebiet im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung verabreicht wird. Der Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im stationären Versorgungsbereich ist dennoch möglich.

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.

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab derzeit nicht möglich. BMS geht jedoch davon aus, dass eine Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet aufgrund des therapeutischen Bedarfs von mKRRK-Patienten mit dMMR/MSI-H künftig Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhalten wird

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.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 15.06.2021) festgestellt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe

zurückgegriffen. Die Kosten für sonstige GKV-Leistungen wurden der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe entnommen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (vgl. Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung erfolgte mithilfe von Microsoft® Office Excel®. Das verwendete Modell ist zur besseren Nachvollziehbarkeit der einzelnen Berechnungsschritte hinterlegt [23].

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. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. AqVida (2010): Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Medac (2012): 5-FU medac 50 mg/ml; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Ribosepharm (2005): Ribofolin®; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Ribosepharm (2004): Ribofluor®; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Organon (2020): Aybintio®; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Sanofi Genzyme (2013): ZALTRAP® 25 mg/ml; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Lilly (2014): Cyramza® 10 mg/ml; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Merck (2004): Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Amgen (2007): Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Stadapharm (2013): Oxaliplatin STADA® 5 mg/ml; Fachinformation. Stand: März 2019 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. AWMF. [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes

- Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie, in Kombination mit Cetuximab). [Zugriff: 16.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7149/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_TrG.pdf.
15. Hexal (2013): Capecitabin HEXAL® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 16. Fresenius Kabi (2009): Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml; Fachinformation. Stand: Februar 2019 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 17. Amgen (2018): MVASI® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 18. Fresenius Kabi (2009): Irinotecan Kabi 20 mg/ml; Fachinformation. Stand: April 2021 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 19. SERVIER (2016): Lonsurf®; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 20. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?_blob=publicationFile.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie). [Zugriff: 12.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4286/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-508_BAnz.pdf.
 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Encorafenib (Kolorektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 12.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3823/2020-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Encorafenib-D-551.pdf.
 23. Bristol-Myers Squibb (2021): Excel-Modell zur Bestimmung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung im Anwendungsgebiet "Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie" in der Nutzenbewertung von Nivolumab (OPDIVO®).

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.

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nivolumab [1]:

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

[...]

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

[...]

Nierenzellkarzinom und dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg/kg Nivolumab in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab, die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen **oder** 480 mg alle 4 Wochen (nur bei Nierenzellkarzinom) intravenös infundiert wird wie in Tabelle 3 dargestellt. In der Monotherapiephase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden; oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden (nur bei Nierenzellkarzinom).

Tabelle 3: Empfohlene Dosierungen und Infusionszeiten zur intravenösen Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für RCC und dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinom

	Kombinationsphase, alle 3 Wochen für 4 Dosierungszyklen	Monotherapiephase
Nivolumab	3 mg/kg über 30 Minuten	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten (nur bei Nierenzellkarzinom)
Ipilimumab	1 mg/kg über 30 Minuten	-

[...]

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist).

[...]

Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgroße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Eine Dosissteigerung oder --reduktion wird nicht empfohlen für OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 5 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben. Bei einer Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsmittel bezüglich Dosierung.

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab ^a	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
HINWEIS: für RCC-Patienten, behandelt mit OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib , mit Leberenzym erhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^c
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 4 oder wieder auftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCIC-TCAE v4).

^a Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, sollte eine Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 während der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie) nach der Kombinationstherapie auftreten.

^b Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

^c Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.

OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

- Grad 4 oder wieder auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen,
- Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen, die trotz Behandlung persistieren.

Patienten, die mit OPDIVO behandelt werden, ist die Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken von OPDIVO informiert werden (siehe Packungsbeilage).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll bei Aufschiebung des einen Wirkstoffes auch die Gabe des anderen Wirkstoffes aufgeschoben werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, sollte aufgrund individueller Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationsbehandlung oder OPDIVO-Monotherapie wieder aufgenommen werden.

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

Eingeschränkte Leberfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-PK ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Populationen zu. OPDIVO muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $>1,5 \times$ bis $3 \times$ die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $>3 \times$ ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1, 2, 3 und 4) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 μm verabreicht werden.

OPDIVO darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke verdünnt infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab oder in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie angewendet wird, soll OPDIVO zuerst gegeben werden, gefolgt von Ipilimumab, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und Filter zu verwenden.

Für Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 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

Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen Arzneimittel der Kombinationstherapie. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Immunvermittelte Nebenwirkungen sind in der Kombination OPDIVO mit Cabozantinib vergleichbar häufig aufgetreten wie bei der Nivolumab-Monotherapie. Daher gilt die folgende Richtlinie bei immunvermittelten Nebenwirkungen für die OPDIVO-Komponente der Kombination, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, können gleichzeitig auftreten.

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale und pulmonale Nebenwirkungen einschließlich Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydrierung erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung

führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

Bei Pneumonitis Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Cytomegalievirus(CMV)-Infektion/ -Reaktivierung wurde bei Patienten mit Corticosteroid-refraktärer immunvermittelter Kolitis berichtet. Infektionen und andere Ursachen der Diarrhö sind deshalb durch geeignete Labortests und zusätzliche Untersuchungen auszuschließen. Falls sich die Diagnose der Corticosteroid-refraktären Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Corticosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Nivolumab-Monotherapie aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Nivolumab-Monotherapie nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss die Nivolumab-Monotherapie dauerhaft abgesetzt werden. Eine Diarrhö oder Kolitis Grad 3, die bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auftritt, erfordert ebenfalls ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung und die Initiierung von Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde eine schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit

Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Unter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und, weniger häufig, bei Nivolumab-Monotherapie wurden schwere Hautausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte bei Hautausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Hautausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Hautausschlag sollte mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden.

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit

Ipilimumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn für einen Patienten, der zuvor bei Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1 % der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom und Hypoparathyreoidismus berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen.

Es wurden Fälle von Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, sollte unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 - 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis bestätigt wurde, sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann

das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde mit Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab-Infusion bzw. die Infusion von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter engmaschiger Überwachung und dem Einsatz von Prämedikation gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen erhalten.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von den klinischen Studien beim metastasierten dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinom ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

[...]

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro 4-ml-Durchstechflasche, 25 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 % oder 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Patientenkarte

Jeder Arzt, der OPDIVO verschreibt, muss sich mit der Fachinformation für Ärzte und den Behandlungsrichtlinien vertraut machen und die Risiken der Behandlung mit OPDIVO mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte ausgehändigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien als solches durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Nivolumab durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung systemischer Corticosteroide nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde embryofötale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab ist ein IgG4; daher kann Nivolumab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von Nivolumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist ein Risiko für Neugeborene/ Kleinkinder nicht auszuschließen. Daher muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nivolumab unterbrochen werden soll.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Nivolumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Nivolumab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss unverzüglich eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat
Natriumchlorid
Mannitol (E421)
Diethyltriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. OPDIVO sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Nach dem Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden.

Nach der Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung hat sich folgendermaßen dargestellt (die Zeiten verstehen sich inklusive der Anwendungsdauer):

Zubereitung der Infusion	Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung	
	Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C	Aufbewahrung bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) und Raumbeleuchtung
Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke	30 Tage	24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)
Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke	24 Stunden	8 Stunden (von insgesamt 24 Stunden Aufbewahrung)

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und sollte 24 Stunden bei 2°C bis 8°C oder 8 Stunden (von insgesamt 24 Stunden Aufbewahrung) bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) nicht überschreiten, außer die Zubereitung der Infusion hat unter kontrollierten und validiert aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25°C und bei Raumbeleuchtung gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer 10ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

10 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und grauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

24 ml Konzentrat in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und matt rotem Flip-Off-Verschluss (Aluminium).
Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

[...]

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis.

- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x die empfohlene Dosis in mg/kg.
- Das Volumen des OPDIVO-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des OPDIVO-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

[...]

Zubereitung der Infusion

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung.

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
 - Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen.
 - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:

- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke; oder

- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke. Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

Die OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung.

Die OPDIVO-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die OPDIVO-Infusion ist kompatibel mit PVC und Polyolefin-Behältern, Glasflaschen, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Nivolumab-Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss [2].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt [2]:

- **„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.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt [2]:

- **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**

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem OPDIVO vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie OPDIVO verschreiben bzw. anwenden werden, mit der Patientenkarte versorgt werden oder Zugang dazu erhalten.

- **Die Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Die Behandlung mit OPDIVO kann das Risiko erhöhen für:
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
 - Immunvermittelte Endokrinopathien
 - Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
 - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des OPDIVO-verschreibenden Arztes

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

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

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Postauthorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss das Addendum zum abschließenden Studienbericht für die Studie CA209205 vorlegen, in welchem die OS-Daten und Daten zum Ablaufplan des Medikationsabbruchs der Kohorte C berichtet werden.	30. Juni 2021

<p>2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.</p>	<p>30. September 2021</p>
---	---------------------------

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte die EMA die Version 20.2 des RMP. Im EPAR werden die folgenden Sicherheitsbedenken beschrieben [2].

Wichtige identifizierte Risiken:

- Immunvermittelte Pneumonitis
- Immunvermittelte Kolitis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
- andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Wichtige potentielle Risiken:

- embryofötale Toxizität
- Immunogenität
- Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL)
- *Graft-versus-host disease* (GvHD) unter Nivolumab nach allogener HSZT.

Für folgende Patientengruppen fehlen Informationen:

- Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion
- Patienten mit Autoimmunerkrankungen
- Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209-234 und CA209-835 vor. Die Studie CA209-234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und das Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden. Die Studie CA209-835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorangegangener Nivolumab-Therapie zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der allogenen HSZT nach einer Nivolumab-Therapie adressiert und die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2022 eingereicht werden.

Das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) ist auf Grundlage der erhaltenen Daten der Auffassung, dass der vorgesehene Pharmakovigilanzplan ausreichend ist, um die Risiken des Produktes zu identifizieren und zu charakterisieren. Das PRAC betrachtet Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen weiterhin als ausreichend zur Kontrolle der Effektivität der Risikominimierungsaktivitäten. Die vorgeschlagenen Aktivitäten zur Risikominimierung hält das PRAC nach Betrachtung der übermittelten aktualisierten Daten weiterhin für ausreichend, um die Risiken des Produktes in der beabsichtigten Indikation zu minimieren.

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
---------------------	-----------------------------------	---

Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis Immunvermittelte Kolitis Immunvermittelte Hepatitis Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion Immunvermittelte Endokrinopathien Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Komplikationen bei allogenen HSZT nach Nivolumab-Therapie bei cHL	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5	Keine
Quelle: [2] cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; GvHD: <i>Graft-versus-host disease</i> ; HSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation		

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation und Gebrauchsinformation übernommen [1].

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde [3].

Diese Patientenkarte enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist [3]:

- Probleme im Brustkorb (Herz und Lunge) wie Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen
- Probleme im Bauch (Magen und Darm) wie Durchfall, Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbsucht, Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nierenprobleme wie veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Diabetes) wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue, Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen, übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hautprobleme wie Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut, Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere Probleme wie Schwäche, Fatigue, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine, Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Verwirrtheit, Benommenheit, Muskelschmerzen, Steifheit, dunkler Urin, schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen.

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können [3].

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der zu dem zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für das MSI-H oder dMMR metastasierte Kolorektalkarzinom in Kombination mit Ipilimumab finale Assessment-Report vom 20.05.2021 [4]. Des Weiteren wurden die Informationsbroschüre für behandelnde Ärzte sowie die Patientenkarte herangezogen [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. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2015): OPDIVO: EPAR - Product Information, Stand: Juli 2021. [Zugriff: 12.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® Patientenkarte; Version 12.0; Stand: 05/2020. 2021.
4. European Medicines Agency (EMA) (2021): Opdivo - H-C-3985-WS-1840: EPAR - Assessment Report - Variation. [Zugriff: 12.07.2021]. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

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 3-11 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 3-11 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 3-26: 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	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	<p>„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 3, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	ja
2	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	<p>„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„YERVOY ist zur intravenösen Anwendung.“ (S. 3, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Als Referenz wurden die jeweils aktuellsten Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab herangezogen.

Stand der Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO®) [1]: Juni 2021

Stand der Fachinformation von Ipilimumab (YERVOY®) [2]: Juni 2021

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Tabelle 3-26 beinhaltet keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Als Referenz wurde die aktuellste EBM-Version herangezogen.

Stand EBM: 2021/Q2

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 Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab sehen keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.