

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 D

*Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR
bei Erwachsenen: Nicht resezierbares oder metastasierendes
Dünndarmkarzinom*

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

Stand: 18.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	111
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	112

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: UICC-Stadieneinteilung des Dünndarmkarzinoms	20
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Dünndarmkarzinoms.....	20
Tabelle 3-3: Übersicht Real-World-Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen ..	25
Tabelle 3-4: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Dünndarm (ICD-10 C17) für Deutschland.....	30
Tabelle 3-5: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit Dünndarmkarzinom (ICD-10 C17) in Deutschland	30
Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz von Dünndarmtumoren (ICD-10 C17) in Deutschland in den Jahren 2014-2018	32
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Dünndarmkarzinomen (ICD-10 C17) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre	33
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit einem Dünndarmkarzinom in Deutschland	35
Tabelle 3-10: Relativer Anteil von Adenokarzinomen, Sarkomen, NET und Lymphomen an Dünndarmkarzinomen	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinom.....	38
Tabelle 3-12: Patienten unter Progressionsrisiko nach 6 und 12 Monaten Beobachtung für ausgewählte Studien.....	38
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten mit Dünndarmkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.....	41
Tabelle 3-14: Anteil der Patienten in der GKV.....	41
Tabelle 3-15: Ableitung der Zielpopulation.....	42
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-21: Jährliche Arzneimittelkosten des zbAM und der zVT.....	67

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	79
Tabelle 3-26: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	93
Tabelle 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	96
Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	99
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	111

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Vereinfachte anatomische Gliederung des Dickdarms (Kolon).....	17
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Dünndarntumore (ICD-10 C17) in Deutschland für die Jahre 2017-2018.....	31
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
APC	Adenomatöses Polyposis Coli
AST	Aspartat-Aminotransferase
BRAF	V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
BSC	Best-Supportive-Care
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CD8	Cluster of Differentiation 8
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CpG	5'-C-Phosphat-G-3'
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CT	Computertomografie / Chemotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates (in der EU festgelegte Stichtage)
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-host-disease (Graft-versus-Host-Krankheit)

Abkürzung	Bedeutung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (hereditäres Kolorektalkarzinom ohne Polyposis)
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch
IgG4	Humane Immunglobuline vom G4-Typ
irAR	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit (internationale Einheit)
i. v.	Intravenös
k. A.	Keine Angabe
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
l	Liter
M	(Fern-)Metastase
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MLH1	MutL Homolog 1
MMR	Mismatch-Reparatur
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH2	MutS Homolog 2
MSH3	MutS Homolog 3

Abkürzung	Bedeutung
MSH6	MutS Homolog 6
MSI	Microsatellite Instability (Mikrosatelliten-Instabilität)
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSI-L	Microsatellite Instability - Low (niedrigfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSS	Microsatellite Instability - Stable (stabile Mikrosatelliten)
N	Node (Lymphknoten)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NEC	Neuroendocrine carcinoma (neuroendokrines Karzinom)
NET	Neuroendocrine Tumor (neuroendokriner Tumor)
NGS	Next Generation Sequencing (Hochdurchsatzsequenzierung)
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PI3KCA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PMS1	PMS1 protein homolog 1
PMS2	PMS1 protein homolog 2
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
QuIP	Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie
RAS	Rat Sarcoma
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abkürzung	Bedeutung
RFS	Recurrence-free Survival (rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
STROSA	STandardized Reporting Of Secondary data Analyses
T	(Primär-)Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor, Node, Metastasis (Tumor, Lymphknoten, Metastase)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 25. April 2022 um fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) erweitert (1).

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR wurde im Rahmen des Studienprogrammes bei verschiedenen Tumorentitäten einschließlich der Basket Studie KEYNOTE 158 tumorübergreifend untersucht (2, 3). Die Daten aus einer Reihe an einarmigen Studien und der Kohorte K der Basket Studie führten in den USA zu einer tumorübergreifenden Zulassung von Pembrolizumab bei progredienten Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR, für die keine zufriedenstellenden alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und Kolorektalkarzinomen mit MSI-H oder dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (4).

Für die Zulassung in Europa wurde auf Basis der Datengrundlage aus den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen. Die positive Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung bei den Entitäten Kolorektalkarzinom und Endometrium wurde durch die Daten und Erfahrungen bei Tumoren mit MSI-H/dMMR aus den randomisierten kontrollierten Studien (RCT) KEYNOTE 177 und KEYNOTE 775 gestützt. Beide Studien sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da Pembrolizumab in der Erstlinientherapie bei Kolorektalkarzinom bzw. in Kombination mit Lenvatinib beim Endometriumkarzinom untersucht wurde und diese Anwendungsgebiete Gegenstand eigener Nutzenbewertungsverfahren waren. Beim Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom und biliären Karzinomen spielten historische Daten für einen deskriptiven Vergleich der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber der bisherigen Standard-of-Care Chemotherapien in diesen Entitäten eine besondere Rolle. Die Daten halfen, die Ergebnisse für Pembrolizumab ohne Vergleichsarm in relevanten Studien in den Kontext der bisherigen Therapieoptionen zu setzen. Das CHMP kam zu einem positiven Beschluss für Pembrolizumab über das Nutzen-Risiko-Verhältnis, trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten. Dem Biomarker MSI-H/dMMR wurde durch das CHMP in den nun zugelassenen Entitäten ein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf eine Therapie mit Pembrolizumab zugesprochen. Es besteht auch aus Sicht des CHMP ein hoher medizinischer Bedarf bei den von der Zulassung umfassten Entitäten (5).

Für die neuen Teil-Anwendungsgebiete von Pembrolizumab bei MSI-H oder dMMR Tumoren wurde keine übergreifende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannt, sondern für jede der fünf Tumorentitäten eine eigene zVT unter Berücksichtigung der bekannten Kriterien hergeleitet. Auch wenn dieses Vorgehen formal durch die konkrete Benennung der Tumorentitäten im Anwendungsgebiet selbst (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) gerechtfertigt erscheint, ist die damit verbundene Umsetzung im Dossier und für die Nutzenbewertung selbst mit Herausforderungen verbunden. Diese Herausforderungen werden transparent in den jeweiligen Abschnitten und Modulen des vorliegenden Dossiers adressiert. Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen setzt die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) die Anforderungen bestmöglich um. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils

als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und der Zusatznutzen gegen die jeweilige vom G-BA benannte zVT abgeleitet.

Das vorliegende Modul 3D bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Dünndarmkarzinoms** bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie bei Erwachsenen. Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung kommt nicht mehr in Betracht und die Patienten haben im nicht resezierbaren oder metastasierenden Setting bereits mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-408 (6) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- Irinotecan
- nab-Paclitaxel
- Nivolumab ± Ipilimumab
- Sowie Best-Supportive-Care (BSC) alleine (6)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 24. März 2021 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Vorgangsnummer 2020-B-408) zur zVT für Teil-Anwendungsgebiet D bei **Dünndarmkarzinom** „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Endometrium-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas- oder biliären Karzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Therapie bei Erwachsenen angezeigt“, statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 22. Dezember 2021 festgehalten (6).

Folgende zVT wurde vom G-BA für das Teil-Anwendungsgebiet D „**Dünndarmkarzinom**“ bestimmt:

„Nach derzeitigem Kenntnisstand können im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren in Frage kommen:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- Irinotecan
- nab-Paclitaxel
- Nivolumab ± Ipilimumab
- Sowie Best-Supportive-Care (BSC) alleine“ (6)

Der G-BA führte weiterhin aus, dass die Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Für diese Beratung wurde ein klinischer Experte zu Behandlungsoptionen und zum Behandlungsstandard in der Versorgungsrealität durch den G-BA befragt. Gemäß dieses Experten stellt Pembrolizumab bereits den Behandlungsstandard bei Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet dar. Daneben sprach sich der Experte grundsätzlich ebenfalls für den Einsatz von FOLFIRI aus. Bei älteren Patienten käme eine Monotherapie mit Irinotecan infrage, bei unfitten Patienten, die eine antineoplastische Therapie ablehnen würde BSC infrage kommen.

Für die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes sollte der Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere der genannten Optionen umfassen und die in der Versorgungsrealität eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren.

Vorgehen in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der vom G-BA festgelegten zVT

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Daten der einarmigen und zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Um diesen Nachweis entsprechend den Anforderungen ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen erbringen zu können, muss auf naive indirekte Vergleiche gegenüber publizierten Daten zur zVT zurückgegriffen werden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es kein zugelassenes Arzneimittel und in Deutschland auch keine klinische Leitlinie, auf Basis derer Behandlungsempfehlungen abzuleiten wären. MSD folgt daher der Festlegung des G-BA und wählt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT.

Dabei stellt die „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ eine besondere Herausforderung in der Umsetzung eines naiven indirekten Vergleiches dar, da theoretisch alle in der zVT aufgeführten Therapieregime berücksichtigt werden müssten. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA führte die Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf die verfügbare Evidenz

im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (6, 7).

Aufgrund der in Modul 4 D beschriebenen Details zur Vorgehensweise erbringt MSD den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet D „**Dünndarmkarzinom**“ gegenüber der folgenden Therapieoption im Rahmen der vom G-BA definierten zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“:

- FOLFIRI, da das laut Experten unter den vom G-BA benannten Behandlungsoptionen die klinische Standardbehandlung für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Pembrolizumab in Deutschland ist

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

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®), und der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch 2020-B-408 (1, 6).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.

2. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
3. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-9.
4. Food and Drug Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2021. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf. [Zugriff am: 01.06.2022]
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109. Stand: 24. März 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-408. Stand: 22. Dezember 2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-404. Stand: 21. April 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition/Grundlagen des Dünndarmkarzinoms

Das Dünndarmkarzinom ist eine bösartige Neubildung des Dünndarmes (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [International Classification of Diseases, ICD]-10 C17.-) und umfasst verschiedene Abschnitte des Dünndarms (1):

- Duodenum (Zwölffingerdarm, ICD-10 C17.0)
- Jejunum (Leerdarm, ICD-10 C17.1)
- Ileum (Krummdarm, ICD-10 C17.2. exkl. Ileoazäkklappe C18.0)
- Meckel-Divertikel (ICD-10 C17.3)
- Dünndarm, mehrere Teilbereiche überlappend (ICD-10 C17.8)
- Dünndarm, nicht näher bezeichnet (ICD-10 C17.9)

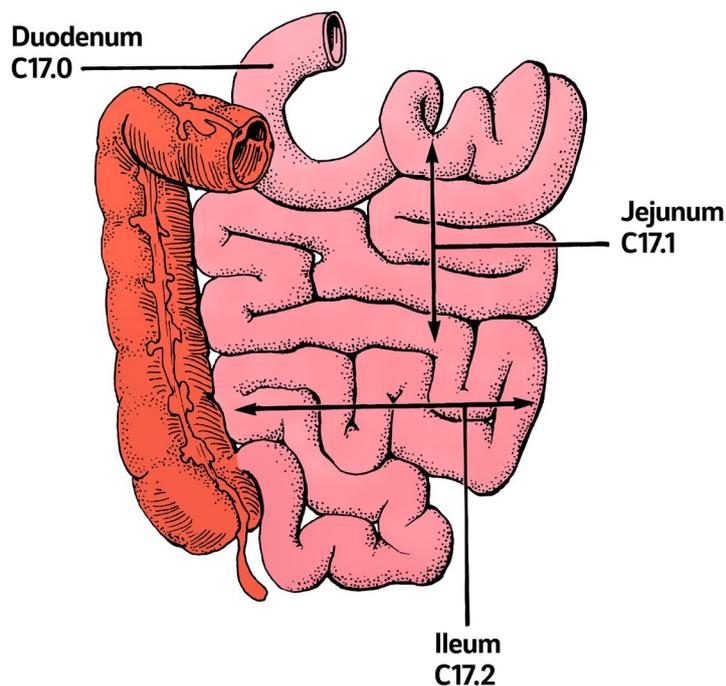


Abbildung 3-1: Vereinfachte anatomische Gliederung des Dickdarms (Kolon)

Quelle: modifiziert nach (1)

Die Klassifizierung beim Dünndarmtumor erfolgt in Abhängigkeit von dessen Lokalisierung. Dabei entwickeln sich die meisten Dünndarmtumoren im proximalen Dünndarm. Beispielsweise wurden für Adenokarzinome als Entstehungsort in 56 % der Fälle das Duodenum, in 16 % das Jejunum, in 13 % das Ileum und 15 % ohne identifizierbare Lokalisation beschrieben (2, 3). Neuroendokrine Tumoren (Neuroendocrine tumor, NET) finden sich dagegen überwiegend im unteren Dünndarm.

Dünndarmtumoren sind sehr selten und zeigen in der Regel unspezifische Symptome. Daher wird in vielen Fällen die Diagnose erst gestellt, wenn die Erkrankung schon weit fortgeschritten ist: bei etwa sieben von zehn Betroffenen wird die Diagnose erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium (Union for International Cancer Control [UICC] III/IV) gestellt (4).

Im Jahr 2018 erkrankten laut Robert Koch-Institut (RKI) insgesamt 2.680 Menschen an einem Dünndarmkarzinom, davon 1.160 Frauen und 1.520 Männer (5). Mit einem Anteil von 0,55 % (0,52 % bei Frauen bzw. 0,58 % bei Männern) zählte das Dünndarmkarzinom somit zu einer sehr seltenen Krebsneuerkrankung von Frauen und Männern im Jahr 2017 (6). Das mittlere Erkrankungsalter lag 2020 bei 66,7 Jahren und damit nur geringfügig niedriger als der Durchschnitt für die Jahre 1998 bis 2019, der bei 66,8 Jahren lag (7, 8). Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter zwischen 70 und 79 Jahren auf (7). Männer erkranken etwas häufiger als Frauen in allen Altersklassen. Ansonsten bestehen keine markanten geschlechts- oder altersspezifischen Besonderheiten.

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen, mit geringen Schwankungen, in den letzten Jahren kontinuierlich leicht an und waren 2018 bei 1,7 (Frauen) bzw. 2,5 (Männern) pro 100.000 Einwohner. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten lagen 2017-2018 für Frauen bei 60 % und für Männer bei 65 %, die relativen 10-Jahres-Überlebensraten für Frauen bei 53 % und für Männer bei 57 % (4).

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Dünndarmtumore sind biologisch heterogen. Dabei kann ein primärer maligner Dünndarmtumor aus den verschiedenen Schichten der Darmwand entstehen (9):

- Ursprungsgewebe Schleimhaut → Adenokarzinom
- Ursprungsgewebe Muskel-, Bindegewebe → Sarkom/gastrointestinaler Stromatumor (GIST)
- Ursprungsgewebe Lymphgewebe → malignes Lymphom
- Ursprungsgewebe bestimmte hormonbildende Zellen (DNES) → Karzinoid/NET

Dabei stellen Adenokarzinome und NET des Dünndarms die häufigsten histologischen Formen des Dünndarmkarzinoms dar (10-16).

Mögliche Ursachen für die Entwicklung von Dünndarmtumoren sind noch weitestgehend ungeklärt. Jedoch wurden eine Reihe von Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Dünndarmadenokarzinoms in Verbindung gebracht, einschließlich der übermäßige Konsum von raffiniertem Zucker und Kohlenhydraten, rotem Fleisch und geräucherten Lebensmitteln, aber auch Kontakt mit schädigenden Stoffen in der Nahrung (Konservierungs- und Farbstoffe) (15, 17-20).

Es konnte gezeigt werden, dass bei bestimmten Begleit- oder Vorerkrankungen das Risiko eines Dünndarmkarzinoms erhöht ist. Hierzu gehören verschiedene chronisch entzündliche Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn (15, 21). Aber auch Erbkrankheiten wie das Lynch-Syndrom, das familiäre Polyposis-Syndrom oder das autosomal dominant vererbte Peutz-Jeghers-Syndrom können zu einer vermehrten Ausbildung von Polypen des Dünndarms führen, welche wiederum entarten können (21-23).

Die mit einem Dünndarmkarzinom in Verbindung gebrachten Veränderungen der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) sind dabei denen beim Kolorektalkarzinom (CRC) ähnlicher als denen beim Magenkarzinom (24). So zeigen sich ähnliche Karzinogenesewege beim Dünndarm-Adenokarzinom und kolorektalen Adenokarzinom mit molekularen Veränderungen, wie KRAS-Mutationen, p53-Verlust, adenomatöses Polyposis Coli (APC) und SMAD4 (25). Auch humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-(ERBB2), V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF)- und Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PI3KCA)-

Mutationen wurden beschrieben, jedoch ist es aufgrund der geringen Häufigkeit der Mutationen bei einem seltenen Krebs wie dem Dünndarmkarzinom schwierig, die Wirksamkeit von Medikamenten zu untersuchen.

Der „klassische“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz beim gut untersuchten CRC ist molekularbiologisch mit primären Mutationen im APC-Gen und chromosomaler Instabilität assoziiert. Ein anderer Entstehungsweg, assoziiert mit genetischer Instabilität, geht über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor-(5'-C-Phosphat-G-3' [CpG])-Methylierungen und Mikrosatelliten-Instabilität (Microsatellite Instability [MSI]; siehe hierzu den Abschnitt „Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker“). Daneben gibt es Mischformen. Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Kolons (26, 27). Es ist anzunehmen, dass dieser Entwicklungsweg bei Dünndarmadenokarzinomen entsprechend verläuft.

Klinische Symptome des Dünndarmkarzinoms

In den Frühstadien des Dünndarmkarzinoms treten meist keine charakteristischen Symptome auf. Nach einiger Zeit können unspezifische Symptome beobachtet werden, welche jedoch auch bei anderen Erkrankungen vorkommen können. Klinische Symptome sind demnach Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Durchfall. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können Blutungen und kolikartige Schmerzen hinzukommen (15).

Durch das vermehrte und ausgedehnte Wachstum des Tumors kann es in Extremfällen auch zu einem lebensbedrohlichen Darmverschluss mit kolikartigen Schmerzen, Erbrechen, schweren Blähungen und Verstopfungen kommen. In späteren Phasen der Erkrankung kann es dann auch zu Darmdurchbrüchen und Blutungen kommen.

Diagnose des Dünndarmkarzinoms

Da sich beim Dünndarmkarzinom in frühen Stadien der Erkrankung keine bzw. wenige oder wenig aussagekräftige Symptome zeigen, wird ein Dünndarmkarzinom häufig erst spät und in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Dünndarmkarzinoms werden verschiedene bildgebende Verfahren zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose eingesetzt bzw. um ggf. andere Ursachen für die Symptome ausfindig zu machen (9). Hierfür eignet sich vor allem eine Röntgenuntersuchung, ergänzend kommen Ultraschalluntersuchungen des Bauchraums (Sonografie), Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) sowie die Magen-Darm-Spiegelung (Endoskopie) zum Einsatz (9, 28). Eine andere Möglichkeit zur Diagnose eines Dünndarmkarzinoms ist die Bauchspiegelung (Laparoskopie), bei der spezielle Endoskope über die Bauchdecke in den Bauchraum eingeführt werden, um nach krebsartigen Veränderungen zu suchen. Bei unklarer Situation wird unter Umständen die Bauchdecke geöffnet, um die Erkrankung besser beurteilen zu können (explorative Laparotomie).

Stadieneinteilung des Dünndarmkarzinoms

Die Stadieneinteilung des Dünndarmkarzinoms erfolgt, wie bei Darmkrebs, auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (Node, N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß der Kriterien der UICC. Tabelle 3-1 zeigt die UICC-Stadieneinteilung in Abhängigkeit des T-, N-, und M-Status. Tabelle 3-2 zeigt die Kriterien der T-, N-, und M-Klassifikation.

Tabelle 3-1: UICC-Stadieneinteilung des Dünndarmkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1 T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIIA	Jedes T	N1	M0
IIIB	Jedes T	N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control
Quelle: (29)

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Dünndarmkarzinoms

Klassifikation	Beschreibung
T-Klassifikation	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria ^a
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Submukosa
T1b	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert in die Subserosa oder in das nicht-peritonealisierte perimuskuläre Gewebe ^a (Mesenterium oder Retroperitoneum), ohne Perforation des Serosa
T4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum (Serosa) oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen (schließt andere Dünndarmschlingen, Mesenterium oder Retroperitoneum oder Bauchwand auf dem Wege über die Serosa ein. Nur beim Duodenum: Infiltration des Pankreas)
N-Klassifikation	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen

Klassifikation	Beschreibung
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 oder mehr regionären Lymphknoten
M-Klassifikation	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
a: Das nicht-peritonealisierte perimuskuläre Gewebe ist für Jejunum und Ileum Teil des Mesenteriums, für das Duodenum in den Anteilen, in denen eine Serosa fehlt, jedoch Teil des Retroperitoneums. M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (29)	

Krankheitsverlauf und Prognose des Dünndarmkarzinoms

Aufgrund der fehlenden oder untypischen Symptome können unentdeckte Dünndarmtumoren beständig wachsen und nehmen dabei stetig an Volumen zu. Häufig werden sie erst spät und in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, wenn sich der maligne Tumor bereits auch auf umliegendes Gewebe oder andere Dünndarmschlingen ausbreiten konnte. Im letzteren Fall entstehen krebssige Verwachsungen (Konglomerattumore). Breitet sich der Tumor innerhalb des Bauchfells aus, wird dies häufig von Wasseransammlungen im Bauchraum begleitet (Aszites). Auch Metastasenbildung und Ansiedlung von Tochtergeschwulsten in regionären Lymphknoten oder anderen Organen sind häufig, wobei hier vorwiegend Lunge und Knochen betroffen sind.

Das Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose stellt den wichtigsten prognostischen Faktor zum Zeitpunkt der Diagnose dar und beeinflusst maßgeblich die Therapieentscheidung (22, 30). Fortgeschrittene bzw. metastasierende Tumoren sind im Gegensatz zu Tumoren, die im resektablen Stadium erkannt werden, mit sehr viel schlechteren Prognosen assoziiert (1). So haben Patienten mit einem Dünndarmkarzinom im Stadium I oder II, mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von im Schnitt nahezu 100 %, eine hervorragende Prognose. Patienten im Stadium IV dagegen haben eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 0 %. Jedoch muss aufgrund der limitierten Patientenzahlen mit einer Unsicherheit der Raten gerechnet werden.

Neben dem UICC-Stadium des Tumors haben noch die Histologie, der Allgemeinzustand und Komorbiditäten, sowie das Ausmaß und die Qualität der möglichen Resektion einen Einfluss auf die Prognose der Patienten (22).

Die Therapie des Dünndarmkarzinoms richtet sich hauptsächlich nach dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Möglichkeit einer Operation. Patienten in den Stadien I-III werden mit kurativer Intention behandelt, wobei die Resektion des Tumors (ggf. in Kombination mit präoperativer Chemotherapie (CT) oder postoperativer CT/Radiochemotherapie) die Hauptbehandlungsmodalität darstellt (22, 30).

Die Behandlung in Stadium IV erfolgt in den meisten Fällen palliativ (22, 30). Hier rücken systemische CT in den Vordergrund, die ggf. um die Verabreichung zielgerichteter Therapien sowie durch lokale Therapiemaßnahmen ergänzt werden (22, 30).

Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker tumorübergreifend und bei Dünndarmkarzinomen

Bereits seit den 1990er Jahren ist bekannt, dass Defekte in einem DNA-Reparaturmechanismus, dem sogenannten Mismatch-Reparatur (Mismatch Repair, MMR)-System, zum Ausbleiben des Behebens fehlerhafter DNA und damit zu genetischer Instabilität in Zellen führen können (31). Das MMR-System basiert auf dem Zusammenspiel von verschiedenen Genen und deren Proteinprodukten. MMR-Proteine in eukaryotischen Zellen bestehen aus drei MutS-Homologen (MSH2, MSH3 und MSH6) und drei MutL-Homologen (MLH1, PMS1 und PMS2), wobei MSH6, MSH2, MLH1 und PMS2 die entscheidenden Aufgaben zukommen (32). Kommt es aufgrund von Mutationen in diesen Genen zum Ausfall des Reparatursystems, spricht man von einer dMMR (33).

Die dMMR kann sowohl im Rahmen von Keimbahnmutationen in einem der MMR-Gene (hereditäres Kolorektalkarzinom ohne Polyposis [Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC] bzw. Lynch-Syndrom), als auch durch somatische Mutationen oder durch epigenetisches Silencing (methylierungsbedingter Funktionsausfall) entstehen. Die Folge ist die Anhäufung von Mutationen aufgrund von Replikationsfehlern, die mit genetischer Instabilität der Zellen einhergehen kann (32, 34).

DNA-Mikrosatelliten sind besonders anfällig für Mutationen, die durch die dMMR bedingt sind. Bei DNA-Mikrosatelliten handelt es sich um einfach-repetitive DNA-Sequenzen, bestehend aus ein bis sechs Nukleotiden. Diese werden 10- bis 100-fach wiederholt, vor allem in kurzen Mono- und Dinukleotidabfolgen (32, 35, 36). Kommt es durch die dMMR zur Entstehung von Insertions- oder Deletionsmutationen innerhalb der DNA-Sequenz von Mikrosatelliten, spricht man von einer MSI. Der Funktionsverlust bereits eines der MMR-Proteine führt zu einer MSI. Solch eine MSI kann die Zellen zur weiteren Entartung prädisponieren. Je nach Anzahl der längenveränderten Mikrosatelliten-Loci wird zwischen einer hochfrequenten MSI (Microsatellite Instability - High, MSI-H), einer niederfrequenten MSI (Microsatellite Instability - Low, MSI-L) oder stabilen Mikrosatelliten (Microsatellite Stable, MSS) unterschieden (31, 32, 37, 38).

Längenveränderte, instabile Mikrosatelliten, die sich in proteinkodierenden DNA-Regionen befinden, führen bei der Proteinbiosynthese zu Verschiebungen des Leserasters (Frameshift). Infolgedessen werden „veränderte“ Proteine (sogenannte Neoantigene) produziert. Die MSI-H bedingt eine erhöhte Immunogenität des Tumors. Diese ist gekennzeichnet durch eine hohe Last an Neoepitopen, ein hohes Aufkommen von Cluster of Differentiation 8 (CD8⁺) zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und hochregulierten Immun-Checkpoint-Signalwegen (z. B. Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4 [CTLA-4], Programmed Cell Death 1 [PD-1]/Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1]) (39-45).

Das Phänomen dMMR/MSI-H begründet in vielen Tumoren einen eigenen Karzinogeneseweg und ist ein sehr wichtiger Biomarker für die mit dem Lynch-Syndrom assoziierte erbliche Krebsdisposition (46).

MSI-H/dMMR als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren

Die Ergebnisse der Studien ZEBRA und KEYNOTE 158 deuten darauf hin, dass eine MSI-H/dMMR auch beim nicht-resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinom prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren sein könnte (25, 44, 47). Auch wenn es keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) gibt, so sprechen die Patienten auf eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Standardbehandlung mit Chemotherapien besser an (44, 47) (siehe Ergebnisse zum Zusatznutzen in Modul 4D der vorliegenden Nutzenbewertung).

Testung auf dMMR und MSI-H

In Deutschland werden derzeit drei unterschiedliche Testmethoden zum Nachweis einer MSI-H eingesetzt: Immunhistochemie (IHC), Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) und Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) (32). Als Mittel der Wahl gilt der indirekte Nachweis mittels IHC. Eine direkte MSI-Analyse mittels PCR wird durchgeführt, wenn der IHC-Befund nicht eindeutig sein sollte. Bei einer Diskordanz zwischen IHC und PCR kann eine NGS herangezogen werden (32, 48). Grundsätzlich weisen die IHC- und die PCR-Analyse/Ergebnisse eine sehr hohe Konkordanz auf (ca. 98 % beim Kolorektalkarzinom, ca. 96 % beim Magenkarzinom und ca. 94 % beim Endometriumkarzinom). Bisherige Ergebnisse sprechen auch bei extrakolischen Tumoren für ein primäres Screening mittels IHC. Entsprechende Empfehlungen seitens der deutschen Pathologie liegen bereits für das Kolorektalkarzinom sowie das Endometriumkarzinom vor. Empfehlungen für die weiteren von der Zulassung abgedeckten Indikationen sind derzeit in Vorbereitung (32, 49-51).

Bei der IHC handelt es sich um eine indirekte Testmethode zum Nachweis der dMMR mit sehr hoher Spezifität (95 %) und Sensitivität (100 %). Als Surrogat einer MSI-H wird der zugrunde liegende Funktionsverlust in einem der wesentlichen MMR-Proteine (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) in den Tumorzellkernen nachgewiesen. In einem ersten Untersuchungsschritt wird die Expression eines 2er-IHC-Markerpanels (bevorzugt PMS2 und MSH6) untersucht. Im Fall eines Expressionsverlusts wird auf MSH2 bzw. MLH1 getestet, die jeweils mit MSH6 bzw. PMS2 Heterodimere bilden (32).

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

enthält), die am häufigsten verwendeten Systeme dar. Der Schwellenwert für eine MSI-H liegt bei zwei instabilen Markern, für eine MSI-L bei einem instabilen Marker. Bei jeglichem Fehlen einer Instabilität wird der Tumor als MSS klassifiziert. Im Falle eines MSI-L-Befundes können zur vollständigen Absicherung noch zusätzliche Marker als alternative Loci unter Verwendung derselben Schwellenwerte untersucht werden (32, 36).

In Deutschland sind derzeit gut 70 pathologische Zentren für die IHC-Testung und gut 40 Zentren für die PCR-Testung durch die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) GmbH zertifiziert. Diese sind unter <http://www.quip.eu> öffentlich einsehbar. Die Ergebnisse eines weiteren Ringversuchs zur Testung auf Mikrosatelliteninstabilität (IHC und PCR) im Kolorektal- und Endometriumkarzinom werden derzeit ausgewertet. Entsprechende qualitätssichernde Maßnahmen für die weiteren von der Zulassung von Pembrolizumab abgedeckten Tumore sind derzeit in Planung.

Als weitere direkte MSI-Analyse steht zudem die Testung mittels NGS zur Verfügung. Diese wird bislang jedoch nur in spezialisierten Zentren angewendet und ist noch nicht in gleichem Maße standardisiert und qualitätsgesichert durchführbar wie die IHC und PCR (32). Die Zahl der untersuchten Mikrosatellitenloci reicht von wenigen einzelnen Markern bis zu mehreren Tausend. Die Detektion instabiler Mikrosatellitenloci beruht auf der Quantifizierung der als unterschiedlich lang detektierten (sequenzierten) Wiederholungssequenzen („Repeats“) und einer statistischen Auswertung, meist im Vergleich mit einer Normalkontrolle, die entweder experimentell mitgeführt oder als bestehender Datensatz eingesetzt wird (32).

Vor allem seit den jüngsten Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren für MSI-H/dMMR Tumore ist die Bedeutung für die Testung auf MSI-H/dMMR in der Routinediagnostik in Deutschland erheblich gewachsen (50). Aufgrund der Unterschiede in der medizinischen Versorgung, dem Zugang zu neuen Arzneimitteln und der Erstattung von Arzneimitteln und der damit verbundenen Diagnostik ist davon auszugehen, dass die in Deutschland bereits etablierten Strukturen zur Routinediagnostik eine Vorreiterrolle weltweit einnehmen. Allgemein sind publizierte Daten zu Häufigkeiten von MSI-H/dMMR aus verschiedenen Ländern und mittels verschiedener Methoden erhoben schwer untereinander zu vergleichen.

Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren

Das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder mit dMMR. Die Prävalenz der MSI-H oder dMMR unterscheidet sich innerhalb dieses Anwendungsgebiets indikationsspezifisch. Für Deutschland konnte im Rahmen verschiedener Studien der Anteil an Tumoren mit einer MSI-H oder dMMR mit 4,6-17,5 % beziffert werden (52-54).

Bis zu den jüngsten Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für MSI-H/dMMR Tumore wurden Patienten mit Standardtherapien – meist Chemotherapien – behandelt und bis zu diesem Zeitpunkt kaum in der Routinediagnostik auf MSI-H/dMMR getestet. Deshalb sind die Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien aus der klinischen Praxis sehr begrenzt.

In Tabelle 3-3 sind Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus vier Studien aus dem Real-World Setting bei Patienten mit MSI-H/dMMR-Karzinomen zusammengefasst, die spezifische und tumorübergreifende Ergebnisse verschiedener Tumorentitäten der vorliegenden Teil-Anwendungsgebiete zum Gesamtüberleben berichten. Pembrolizumab ist mittlerweile in nahezu 40 Ländern inklusive der Schweiz und den USA für solide Tumore mit MSI-H/dMMR nach Vortherapie zugelassen. Daher umfasst die Übersicht in Tabelle 3-3 sowohl Studien, in denen verschiedene Therapieregime im Rahmen der jeweiligen Standardbehandlung gegeben wurden, als auch Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.

In der Literatur finden sich außerdem Einzelfallberichte (Case Reports) die die Vorteile des Einsatzes von Pembrolizumab bei einzelnen Patienten mit Dünndarmkarzinom berichten (55, 56).

Tabelle 3-3: Übersicht Real-World-Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen

Autor, Studienbezeichnung	Studientyp	Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen	Therapie^a	Gesamtüberleben im Median
Roset et. al (57)	Retrospektiv	10	Standardbehandlung	Ab der Zweitlinienbehandlung (Auswertung, wenn die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren in den Folgelinien zensiert wird): 10,0 Monate (95%-KI: 5,1; not determined)
Snow et. al (58)	Auswertung aus der Flatiron Datenbank (USA)	129 insgesamt (36 Kolorektalkarzinom, 39 Endometriumkarzinom, 54 mit anderen Karzinomen)	Pembrolizumab ^b	Alle Patienten: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 62,7 % (95 %-KI: 53,3; 73,7); Patienten mit Kolorektalkarzinom: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 71,8 % (95 %-KI: 55,0; 93,7); Patienten mit Endometriumkarzinom: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 58,4 % (95 %-KI: 42,9; 79,5); Patienten mit anderen Karzinomen: Median 17,3 Monate (95 %-KI: 9,9; not reached), Rate zu Monat 12: 60,3 % (95 %-KI: 46,7; 78,0)
Pietrantonio et al. (59)	Retrospektiv, multizentrisch	27 insgesamt (18 Kolorektalkarzinom, 5 Magenkarzinom, 1 biliäres Karzinom,	Anti-PD-1/PD-L1-basierte Therapie	Median nicht berichtet, OS Rate zu Monat 18 ausgewertet für alle Patienten: 50,8 % (95 %-KI: 32,7; 78,8)

Autor, Studienbezeichnung	Studientyp	Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen	Therapie ^a	Gesamtüberleben im Median
		1 Pankreaskarzinom, 1 Dünndarmkarzinom, 1 Endometriumkarzinom)		
Lago et al. (60)	Retrospektiv, multizentrisch	41 insgesamt (25 Kolorektalkarzinom; 2 Dünndarmkarzinom, 15 andere Karzinome)	Anti-PD-1/PD-L1-basierte Therapie	Patienten mit Kolorektalkarzinom: Median nicht erreicht; Patienten mit anderen Karzinomen: 20,2 Monate (95 %-KI: 8,6; 31,8)

a: Die Studien waren nicht-interventionell und die Selektion der Patienten erfolgte anhand ihrer Diagnose und des MSI-H/dMMR Status. Standardbehandlungen können systemische antineoplastische Therapien in Kombination mit zielgerichteten Therapien sein.

b: Pembrolizumab ist seit 2017 in den USA tumorübergreifend für solide Tumore mit MSI-H/dMMR nach Vortherapie zugelassen.

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Zielpopulation

Das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder mit dMMR. Die Prävalenz der MSI-H oder dMMR unterscheidet sich innerhalb dieses Anwendungsgebiets indikationsspezifisch. Für Deutschland konnte im Rahmen verschiedener Studien der Anteil an Tumoren mit einer MSI-H oder dMMR mit 4,6-17,5 % beziffert werden (52-54). Im Teil-Anwendungsgebiet D „**Dünndarmkarzinom**“ ist eine MSI-H in ca. 17,2-24,0 % der Fälle – Stadiumübergreifend – in Deutschland nachweisbar (52-54). Bei verschiedenen Krebsentitäten allerdings ist der Anteil an Patienten mit MSI-H in fortgeschrittenen Stadien geringer (61, 62).

Die Zielpopulation von Pembrolizumab im Teil-Anwendungsgebiet D umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem **Dünndarmkarzinom** bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie (63). Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt (64).

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.

Die umfangreiche Sequenzierung des Genoms verschiedener Tumorentitäten hat in den vergangenen Jahren die Identifikation neuartiger Biomarker mit potenziell klinischem und therapeutischem Nutzen ermöglicht, so z. B. die MSI-H bzw. dMMR (65), die sich in bestimmten Indikationen als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren bestätigt haben. Aus diesem Grund ziehen die behandelnden Onkologen eine Testung auf MSI-H bzw. dMMR zum Diagnosezeitpunkt häufiger in Erwägung. Das zunehmende Interesse an der Prävalenz von MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren hat zur Anlegung breiter Sequenzierungsstudien geführt, so auch in Deutschland. Mit einem tumorübergreifenden Anteil von 4,6-17,5 % in Deutschland stellt die MSI-H bzw. dMMR ein eher seltenes genomisches Ereignis dar, wobei das Vorkommen in Abhängigkeit von der Tumorentität variiert (52-54). Unabhängig von der Lokalisation der Erkrankung liegen diesen Tumoren der gleiche Entstehungsprozess und eine erhöhte Immunigenität zugrunde (39-45). Zum Teil wird auch tumorübergreifend von einer Resistenz gegenüber konventionellen 5-Fluorouracil (5-FU)-basierten Chemotherapien berichtet (32). Dazu passen präklinische Daten, die für die chemosensitive Wirkung von 5-FU auf eine notwendige Erkennung eines 5-Fluoro-2'-Desoxyuridin-5'-Triphosphat-Einbaus in die DNA der Tumorzelle durch ein intaktes MMR-System deuten (66). Patienten mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind.

Im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet D „**Dünndarmkarzinom**“ gibt es kein zugelassenes Arzneimittel und in Deutschland auch keine klinische Leitlinie, auf Basis derer Behandlungsempfehlungen abzuleiten wären. Eine operative Entfernung des Tumors ist derzeit die einzige potenziell kurative Behandlung; jedoch haben auch hier ca. 40 % der Patienten einen Rückfall nach der primären Tumorsektion (22). Lymphknoteninvasion und -lokalisierung sind hierfür die wichtigsten prognostischen Faktoren, wobei auch die Lokalisation des Primärtumors eine Rolle spielt. So haben Karzinome im Bereich des Zwölffingerdarms eine schlechtere Prognose als Karzinome in anderen Bereichen des Dünndarms (67). Ist das Dünndarmkarzinom bereits fortgeschritten, ist in manchen Fällen keine unmittelbare Operation möglich.

Insbesondere im Stadium des nicht-operablen oder metastasierenden Dünndarmkarzinoms ist die Evidenz zu den Therapiemöglichkeiten und Behandlungsoptionen begrenzt (22, 30). Derzeit gibt es keine standardisierten Empfehlungen oder Vereinbarungen, kein zugelassenes Arzneimittel und in Deutschland auch keine klinische Leitlinie, auf Basis derer

Behandlungsempfehlungen abzuleiten wären (22, 30). Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung haben nur wenige retrospektive Studien die verschiedenen Chemotherapieprotokolle untersucht. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien empfiehlt die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in der Neoadjuvanz die alleinige Chemotherapie, ggf. gefolgt von der Teilnahme an klinischen Studien bei unzureichendem Ansprechen. Basierend auf der bestverfügbaren Evidenz empfiehlt die NCCN Leitlinie die Wahl der Therapie in Abhängigkeit der Art und Anzahl der Vortherapien sowie möglicher Bedenken bei Nebenwirkungen zu wählen. Bei vorbehandelten Patienten werden Chemotherapie-Regime wie FOLFOX, CAPEOX, FOLFIRI oder FOLFIRINOX genannt, ebenso wie die Checkpoint Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (30). In einer retrospektiven Studie konnte zudem gezeigt werden, dass eine palliative Chemotherapie das Überleben deutlich verbessert (67).

Insgesamt ist die Evidenz zu möglichen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr begrenzt. Patienten im nicht resezierbaren oder metastasierenden Stadium haben eine ungünstige Prognose, weil die Krebserkrankung häufig sehr spät diagnostiziert wird und es keine Evidenzbasierten Therapieempfehlungen gibt. Wohingegen Patienten mit Diagnose in früheren Stadien eine relative hohe 5-Jahres-Überlebensrate (Stadium I: 100 %, Stadium II: 52 %, Stadium III: 45 %) haben, haben Patienten mit Diagnose Dünndarmkarzinom im Stadium IV kaum Hoffnung auf Überleben (Stadium IV: 0 %) (1). Der unabhängig vom Tumorstadium bezifferten Anteil von Dünndarmkarzinomen mit MSI-H oder dMMR liegt bei 17,2-24,0 %.

Tumore mit einer MSI-H bzw. dMMR charakterisieren sich durch ihre vergleichbar hohe Immunogenität, d. h. durch ein erhöhtes Aufkommen von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und hochregulierten Immun-Checkpoint-Signalwegen wie dem PD-1/PD-L1-Signalweg, was auf die Synthese von Neoantigenen zurückzuführen ist (39-45). Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab erweisen sich in solchen Fällen tumorübergreifend als besonders wirksam. Dies verdeutlichen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164. Die Monotherapie mit Pembrolizumab führte in beiden Studien in über einem Drittel der Patienten zu einem Ansprechen in diesem späten Stadium der Tumorerkrankung (44, 68). In der Studie KEYNOTE 158 konnten über drei Viertel der Responder das Ansprechen über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten halten (44), während in der Studie KEYNOTE 164 ca. 95 % der Responder das Ansprechen über mindestens 12 Monate halten konnten (68). In beiden Studien wurde die mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht. Darüber hinaus wurden keine neuen Sicherheitssignale dokumentiert, die über das bekannte Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab hinausgehen (44, 68).

Im Teil-Anwendungsgebiet D „**Dünndarmkarzinom**“ sind für die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms in Deutschland derzeit keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Daher stellt Pembrolizumab überhaupt das erste zugelassene Arzneimittel zur Behandlung des metastasierenden Dünndarmkarzinoms dar, das bei Vorliegen einer MSI-H

bzw. dMMR zum Einsatz kommt. Im Vergleich zu FOLFIRI, einer auch in Deutschland eingesetzten Kombinationschemotherapie führt Pembrolizumab zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Aufgrund der überzeugenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, der limitierten Behandlungsoptionen und der schlechten Prognose wird Pembrolizumab bereits als Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet bezeichnet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Dünndarmkarzinom umfasst verschiedener Abschnitte des Dünndarms:

- Duodenum (Zwölffingerdarm, ICD-10 C17.0)
- Jejunum (Leerdarm, ICD-10 C17.1)
- Ileum (Krummdarm, ICD-10 C17.2. exkl. Ileozäkalklappe C18.0)
- Meckel-Divertikel (ICD-10 C17.3)
- sowie Abschnitte, in denen mehrere Teilbereiche überlappen (ICD-10 C17.8) oder nicht näher bezeichnet sind (ICD-10 C17.9)

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehen sich daher auf Dünndarmkarzinome in der Gesamtheit (ICD-10 C17). Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Dünndarmkarzinoms ist in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 zusammengefasst. Den umfassendsten Überblick hierzu bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (69). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (5).

Tabelle 3-4: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Dünndarm (ICD-10 C17) für Deutschland

Maßzahl	2016		2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	1.196	1.388	1.134	1.473	1.164	1.516
Rohe Erkrankungsrate ^a	2,9	3,4	2,7	3,6	2,8	3,7
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	1,8	2,2	1,6	2,4	1,7	2,5
Medianes Erkrankungsalter	70	69	69	68	70	68
Sterbefälle	325	341	313	345	346	407
Rohe Sterberate ^a	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8	1,0
Altersstandardisierte Sterberate ^{a, b}	0,4	0,5	0,4	0,5	0,4	0,6
5-Jahres-Prävalenz	3.800	4.200	3.700	4.500	k. A.	k. A.

a: Je 100.000 Einwohner.
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976).
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (5, 23, 69)

Tabelle 3-5: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit Dünndarmkarzinom (ICD-10 C17) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^{a, b}	53	56	41	41
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^b	60	65	53	57

a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben.
b: In Prozent.
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (5)

Beim Auftreten von bösartigen Tumoren des Dünndarms zeigen sich keine markanten geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten. Die Neuerkrankungs- als auch Sterberaten sind wie auch in anderen europäischen Ländern seit 1999 angestiegen. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen in allen Altersklassen. Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten in der Altersgruppe über 80-84 Jahren auf (siehe Abbildung 3-2) (5).

Abbildung 3-5:
 Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C17, Deutschland 2017–2018
 je 100.000

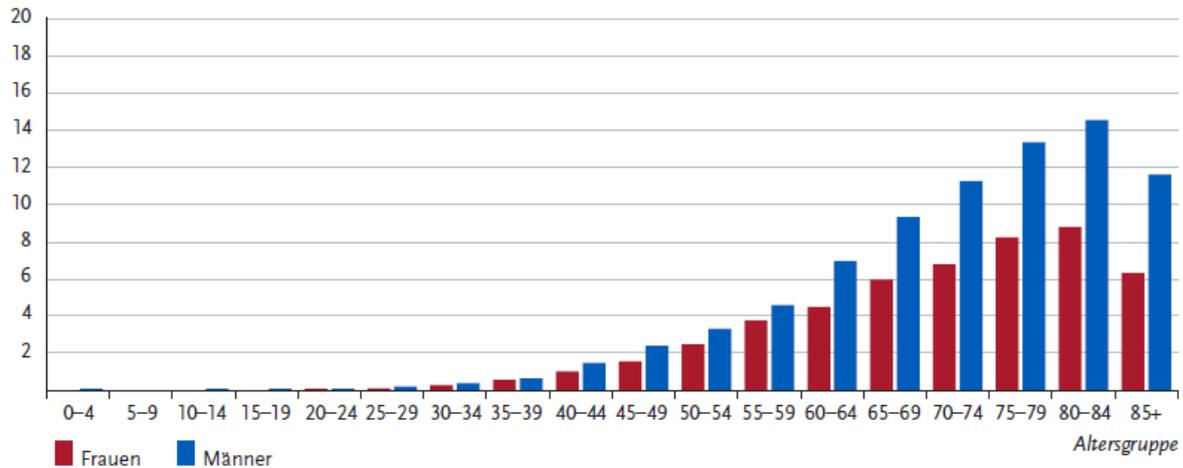


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Dünndarmtumore (ICD-10 C17) in Deutschland für die Jahre 2017-2018

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (5)

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2018 erkrankten 2.680 Personen an einem Dünndarmkarzinom (Frauen: 1.164; Männer: 1.516; siehe Tabelle 3-4). Für das Jahr 2022 prognostizierte das RKI ca. 3.400 Neuerkrankungen (Frauen: 1.500; Männer: 1.900) (5).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2017 lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Dünndarmkarzinom in Deutschland bei 8.200 (Frauen: 3.700; Männer: 4.200; siehe Tabelle 3-4) (5).

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

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022-2027 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022-2027 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz von Dünndarmtumoren der letzten fünf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz von Dünndarmtumoren (ICD-10 C17) in Deutschland in den Jahren 2014-2018

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2014	weiblich	1.096	2,7	3.597	8,7
	männlich	1.273	3,2	4.082	10,2
2015	weiblich	1.196	2,9	3.807	9,1
	männlich	1.403	3,5	4.199	10,4
2016	weiblich	1.196	2,9	3.839	9,2
	männlich	1.388	3,4	4.324	10,6
2017	weiblich	1.134	2,7	3.818	9,1
	männlich	1.473	3,6	4.432	10,9
2018	weiblich	1.164	2,8	3.685	8,8
	männlich	1.516	3,7	4.547	11,1

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (69)

Veränderung der Inzidenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2014-2018) kam es bei den Männern zu einer leichten Zunahme der Neuerkrankungen, bei den Frauen war die Zahl der Neuererkrankungen fast unverändert (siehe Tabelle 3-6, (69)).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2022-2027 wird bei den Männern von einer zunehmenden Inzidenz ausgegangen, bei den Frauen eine gleichbleibende Inzidenz. Da für die Jahre 2019-2022 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2022-2027 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2014-2018. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 2,8; R^2 = 0$

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = 0,11x + 3,15; R^2 = 0,8176$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 2.893 Neuerkrankungen (Frauen: 1.184; Männer: 1.709).

Veränderung der Prävalenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2014-2018) kam es bei den Frauen zu einer leichten Abnahme, bei den Männern zu einer leichten Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz (siehe Tabelle 3-6, (69)).

Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2022-2027 wird bei den Frauen von einer leicht abnehmenden, bei den Männern von einer zunehmenden Prävalenz ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2014-2018 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2022-2027 extrapoliert. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Prävalenzrate für Frauen: $y = -0,1x + 9,3$; $R^2 = 0,5556$

Rohe Prävalenzrate für Männer: $y = 0,23x + 9,95$; $R^2 = 0,9944$

Die Prävalenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 8.514 (Frauen: 3.553; Männer: 4.961; siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Dünndarmkarzinomen (ICD-10 C17) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2022	weiblich	42.292	1.184	2,8	3.553	8,4
	männlich	41.269	1.709	4,1	4.961	12,0
2023	weiblich	42.308	1.185	2,8	3.512	8,3
	männlich	41.299	1.755	4,3	5.059	12,3
2024	weiblich	42.305	1.185	2,8	3.469	8,2
	männlich	41.310	1.801	4,4	5.155	12,5
2025	weiblich	42.283	1.184	2,8	3.425	8,1
	männlich	41.301	1.846	4,5	5.249	12,7
2026	weiblich	42.241	1.183	2,8	3.379	8,0
	männlich	41.272	1.890	4,6	5.341	12,9
2027	weiblich	42.192	1.181	2,8	3.333	7,9
	männlich	41.236	1.934	4,7	5.431	13,2

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/ Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000.
 ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
 Quelle: (6, 70)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab	41-428	36-377
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

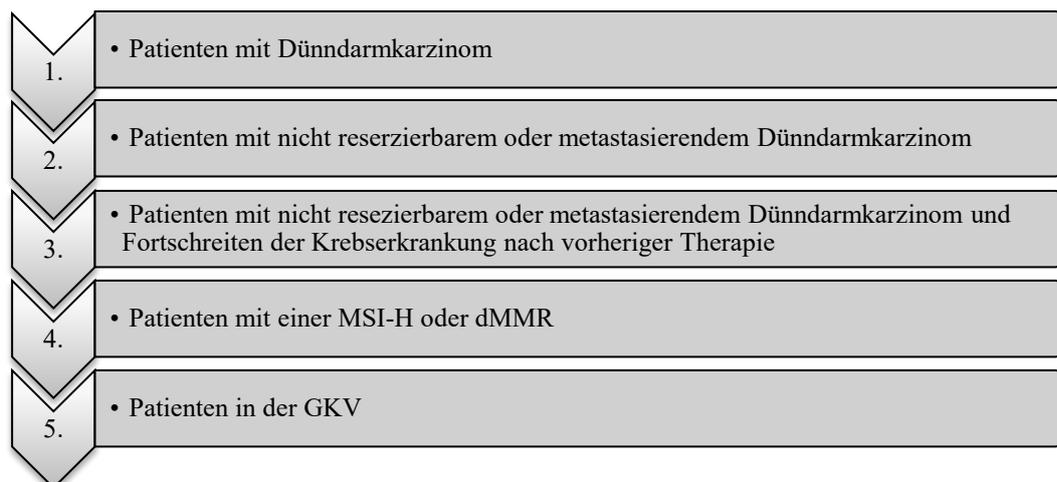


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

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

Schritt 1: Patienten mit Dünndarmkarzinom

Ausgehend für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2022 wird die eigens prognostizierte Prävalenz für das Jahr 2022 herangezogen. Durch dieses Vorgehen ergibt sich eine Anzahl von 8.513 Patienten (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit einem Dünndarmkarzinom in Deutschland

	Prävalenz 2022 ^a		
	Frauen	Männer	Gesamt
Patienten mit einem diagnostizierten Dünndarmkarzinom im Jahr 2022	3.553	4.961	8.513
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung (siehe Abschnitt 3.2.3). Quelle: (6)			

Ausgehend von der für das Jahr 2022 eigens prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz werden Patienten abgezogen, deren Tumore nicht in das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab fallen, obwohl sie aufgrund der Meldemodalitäten und ihrer Diagnose zum Teil in den einzelnen Bundesländern den Dünndarntumoren zugeordnet werden. Hierzu gehören Sarkome, neuroendokrine Tumore (Neuroendocrine Tumor, NET) und Lymphome. Es liegen für den deutschen Versorgungskontext keine expliziten Daten vor, die eine Abschätzung dieses Anteils erlauben. Laut RKI sind etwa die Hälfte der bösartigen Tumoren des Dünndarms NET, GIST machen gut 10 % der Fälle am Dünndarm aus (4). Jedoch lassen sich in der Sekundärliteratur verschiedene Angaben zum Anteil der einzelnen histologischen Subtypen des Dünndarmkarzinoms identifizieren (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Relativer Anteil von Adenokarzinomen, Sarkomen, NET und Lymphomen an Dünndarmkarzinomen

Quelle	Adenokarzinome		Sarkome		NET		Lymphome	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bouvier et al. (11)	1.740	38 %	557	12 %	1.597	35 %	671	15 %
Bilimoria et al. (10)	25.053	37 %	5.740	8 %	25.339	37 %	11.711	17 %
Talamonti et al. (16)	42	33 %	25	19 %	37	29 %	25	19 %
Pedersen et al. (15)	k.A.	39 %	k.A.	10 %	k.A.	29 %	k.A.	16 %
Schottenfeld et al. (71)	k.A.	37 %	k.A.	9 %	k.A.	40 %	k.A.	15 %
Lepage et al. (14)	k.A.	40,4 %	k.A.	30,5 %	k.A.	20,1 %	k.A.	9,0 %
Hatzaras et al. (12)	379	30 %	418	33 %	204	16 %	89	7 %

Quelle: (10-12, 14-16, 71)
k.A.: keine Angabe; NET: Neuroendokrine Tumoren

Geht man für den Anteil an Sarkomen, NET und Lymphomen von einer Untergrenze von 51 % und einer Obergrenze von 79 % aus, so ergibt sich eine Spanne von 21-49 % an Patienten mit Dünndarmkarzinom, deren Tumorhistologie nicht den Sarkomen, NET oder neuroendokrinen Karzinomen (Neuroendocrine Carcinoma, NEC) zuzuordnen ist. Insgesamt ergeben sich somit 1.788-4.171 Patienten, die aufgrund ihrer Diagnose für eine Behandlung mit Pembrolizumab prinzipiell infrage kommen.

Schritt 2: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom

In Schritt 2 wird unter den verbleibenden Patienten aus Schritt 1 die Anzahl an Patienten ermittelt, die ein nicht resezierbares oder metastasierendes Dünndarmkarzinom aufweisen. Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die palliative Behandlung von Patienten mit einem Dünndarmkarzinom. Eine Resektion ist in solchen Fällen nicht vorgesehen und wird auch nicht von den Leitlinien standardmäßig empfohlen (22, 30). Auch der G-BA äußert sich in der Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-408 hinsichtlich des Patientenkollektivs und geht davon aus, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt (64). Insofern ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Dünndarmkarzinom das Kriterium der nicht Resezierbarkeit bereits erfüllt, sodass in der weiteren Herleitung formal nur Patienten mit einem Tumor im Stadium IV gemäß UICC-Klassifikation herangezogen werden. Dieses Stadium kennzeichnet das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1-Status) (29).

Zu dieser Gruppe gehören Patienten, bei denen ein Tumor im Stadium IV neu diagnostiziert wird. Laut dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ traf dies im Diagnosejahr 2016 auf 30 % aller Frauen und 31 % aller Männer mit einem neudiagnostizierten

Dünndarmkarzinom zu (23). Da die geschlechtsspezifischen Raten untereinander stark ähneln, wird ein Mittelwert von 30,5 % als Annäherung für die Berechnung dieser Patientengruppe herangezogen. Es liegen für den deutschen Versorgungskontext keine weiteren Daten vor, die eine Verifizierung dieses Anteils erlauben. Jedoch zeigen sich in der Sekundärliteratur vergleichbare Angaben zum Anteil an Patienten, bei denen ein Tumor im Stadium IV neu diagnostiziert wurde (32,0 bis 37,0 %) (10, 13, 28, 72).

Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte Patientenzahl ergibt sich somit bei einem Mittelwert von 30,5 % eine Anzahl von insgesamt 545-1.272 Patienten mit einer Neudiagnose im Stadium IV (siehe Tabelle 3-11).

Unter den restlichen prävalenten Patienten, d. h. jenen, die nicht im Stadium IV eine Neudiagnose erhalten, sind auch jene Patienten zu berücksichtigen, deren Erkrankung aus einem früheren Stadium in das M1-Stadium fortschreitet. Umfassende Daten zum Krankheitsprogress von Dünndarmkarzinomen in den Diagnosejahren 1998-2020 liefert das Tumorregister München (8). Dieses wird von 96 Krankenhäusern bzw. etwa 392 Abteilungen und einigen 100 niedergelassenen Ärzten mit Daten versorgt. Zu den kooperierenden Einrichtungen zählen unter anderem 23 Gesundheitsämter und 536 Einwohnermeldeämter. Mit einem Einzugsgebiet das 4,92 Millionen Bundesbürger umfasst, sind die Daten des Tumorregisters München als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext anzusehen. Das Tumorregister München liefert Auswertungen zur Zeit bis zum ersten Progressionsereignis in Abhängigkeit der Beobachtungsdauer in Jahren und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein spezifisches Progressionsereignis in einem bestimmten Beobachtungszeitraum eintreten wird. Ausgehend von einer 5-Jahres-Prävalenz in Schritt 1 wird hier die Progressionswahrscheinlichkeit für eine Beobachtungsdauer von 5 Jahren hier berücksichtigt. Demnach tritt in 16,5 % der Krankheitsfälle das Progressionsereignis „Metastase“ nach 5 Jahren ein. Dieser Wert wird als Untergrenze herangezogen. Als Obergrenze wird zusätzlich noch die nicht spezifizierte Progressionsform berücksichtigt, die nach 5 Jahren bei 7,9 % liegt. Für die Obergrenze ergibt sich somit ein Wert von 24,4 %. Zieht man von den Patienten in Schritt 2 die 545-1.272 neudiagnostizierten Patienten ab, und wendet auf die verbleibenden Patienten eine Progressionsrate von 16,5-24,4 % an, ergeben sich 205-707 Patienten, deren Erkrankung im Jahr 2022 von einem früheren Krankheitsstadium in das Stadium IV fortschreiten wird (siehe Tabelle 3-11).

Insgesamt ist somit von 750-1.980 Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinom auszugehen.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinom

Patientengruppe	Anteil	Gesamt
Patienten mit einem Dünndarmkarzinom des Stadiums IV bei Diagnose	30,5 %	545-1.272 ^a
Patienten deren Erkrankung von einem früheren Krankheitsstadium in Stadium IV fortschreitet	16,5-24,4 %	205-707 ^a
Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom	47,0-54,9 %	750-1.980
Quelle: (8, 23)		

Schritt 3: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Therapie

Für die Berechnung des Anteils an Patienten, deren Krebserkrankung im metastasierenden Stadium nach vorheriger Therapie fortschreitet, werden Publikationen zu klinischen Studien herangezogen, die den Versorgungsalltag der Behandlung des metastasierenden Stadiums abbilden. Vorweg sei erwähnt, dass diese Studienpublikationen, mit Ausnahme der Studie ZEBRA (25), keine Angaben zum Status der MSI-H oder dMMR enthalten, und die Annahmen in diesem Schritt somit mit leichter Unsicherheit behaftet sind. Da es sich bei der MSI-H bzw. dMMR um einen bedeutsamen Biomarker handelt, ist in der Zukunft vermehrt damit zu rechnen, dass klinische Studien prospektiv die Auswirkung dieses Biomarkers auf die Wirksamkeit der Therapie hin untersuchen. Dennoch wird aufgrund der Seltenheit des Dünndarmkarzinoms die Unsicherheit vermutlich immer hoch bleiben.

Tabelle 3-12 liefert eine Übersicht an klinischen Studien mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom.

Tabelle 3-12: Patienten unter Progressionsrisiko nach 6 und 12 Monaten Beobachtung für ausgewählte Studien

Quelle	Relevanter Therapiearm	Patienten progressionsfrei nach 6 Monaten	Anteil an progredienten Patienten nach 6 Monaten	Patienten progressionsfrei nach 12 Monaten	Anteil an progredienten Patienten nach 12 Monaten
Xiang et al. (73)	mFOLFOX6	k.A.	k.A.	25 %	75 %
Horimatsu et al. (74)	mFOLFOX6	k.A.	k.A.	23 %	77 %
Mc Williams et al. (75)	gCAPIRINOX	k.A.	k.A.	25 %	75 %
Gulhati et al. (76)	CAPOX + Bevacizumab	68 %	32 %	k.A.	k.A.

Quelle	Relevanter Therapiearm	Patienten progressionsfrei nach 6 Monaten	Anteil an progredienten Patienten nach 6 Monaten	Patienten progressionsfrei nach 12 Monaten	Anteil an progredienten Patienten nach 12 Monaten
Zaanan et al. (77)	FOLFIRI (Zweitlinie)	k.A.	k.A.	10,7 %	89,3 %
Overman et al. (78)	nab-Paclitaxel (Zweitlinie)	k.A.	k.A.	10 %	90 %
Pedersen et al. (25)	Pembrolizumab (Zweitlinie)	k.A.	k.A.	17,5 %	82,5 %

Quelle: (25, 73-78)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; gCAPIRINOX: Genotyp-dosiert Capecitabin + Irinotecan + Oxaliplatin; k. A.: keine Angabe

Für die Behandlung des Dünndarmkarzinoms sind derzeit keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Demnach ist auch insbesondere im Stadium des nicht-operablen oder metastasierenden Dünndarmkarzinoms die Evidenz zu den Therapiemöglichkeiten und Behandlungsoptionen begrenzt (22). Derzeit gibt es keine standardisierten Empfehlungen oder Vereinbarungen (22). Die Wahl einer Therapie sollte sich hier in erster Linie nach dem Allgemeinzustand des Patienten und der Verträglichkeit der verwendeten Therapien richten (30).

Für die Berechnung der Anzahl an Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Therapie fortschreitet, wird als Untergrenze ein Anteil von 32,0 % (entsprechend der niedrigsten Progressionsrate nach 6 Monaten: Zweitlinie CAPOX+Bevacizumab) und als Obergrenze ein Anteil von 90,0 % (entsprechend der höchsten Progressionsrate nach 12 Monaten: \geq Zweitlinie nab-Paclitaxel) veranschlagt. Daraus ergeben sich 240-1.782 Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Therapie fortschreitet.

Schritt 4: Patienten mit einer MSI-H oder dMMR

Ausgehend von der Anzahl an Patienten in Schritt 3, wird folglich die Anzahl an Patienten ermittelt, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.

Um den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abzubilden, wurde in einer orientierenden Literaturrecherche nach Studien aus Deutschland gesucht. Zusätzlich zur Evidenz aus der Literatur wurde die Datenlage mit zwei zusätzlichen Auswertungen ergänzt – eine Datenerhebung vom pathologischen Institut der Universität Heidelberg und eine multizentrische Studie, bei der Daten aus drei pathologischen Zentren in Deutschland ausgewertet wurden (Tabelle 3-13). Zusammen mit einer weiteren veröffentlichten Studie aus der Literatur decken die durchgeführten Datenerhebungen verschiedene Regionen Deutschlands ab, wodurch ein guter Querschnitt vom Versorgungsstand in Deutschland ermöglicht wird. Es liegen sowohl Daten zum Dünndarmkarzinom (nicht nach Stadium

selektiert) als auch zwei Auswertungen zum metastasierenden Dünndarmkarzinom vor, welche die Zielpopulation am genauesten abbilden.

Daten aus Heidelberg wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse des pathologischen Institutes der Universität Heidelberg erhoben (52). Diese lieferte Ergebnisse zu Häufigkeiten von MSI-H/dMMR bei soliden Tumoren aus den Datenbanken der Universität zu insgesamt 2.183 eindeutig auswertbaren Proben, aus den Jahren 2017 bis 2021. Die Tumorproben umfassten Kolorektal-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Endometrium- und biliäre Karzinome. Diese wurden tumorspezifisch über alle jeweiligen Tumorstadien kombiniert ausgewertet. Der unabhängig vom Tumortyp und Tumorstadium ermittelte Anteil an MSI-H/dMMR bei diesen Tumorentitäten lag bei 13,7 %. Bei Dünndarmkarzinomen lag der MSI-H/dMMR Anteil bei 17,2 %.

In einer weiteren retrospektiven Studie (EMSIG) extrahierten drei regional verteilte Pathologiezentren in Deutschland (Hamburg, Kassel, Erlangen) Informationen zu bestehenden Tumorproben solider Tumore, aus dem Zeitraum 2017 bis 2021, aus ihren Datenbanken (53). Zu den Variablen gehörten Tumortyp, Tumorstadium (verfügbar aus zwei Zentren), dMMR- und MSI-Status. Wie in der Erhebung aus Heidelberg wurden auch in dieser Studie Kolorektal-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Endometrium- und biliäre Karzinome herangezogen. Bei insgesamt 2.635 untersuchten Proben, lag der unabhängig vom Tumortyp und Tumorstadium ermittelte Anteil der MSI-H/dMMR Tumore bei 17,5 %. Bei Dünndarmkarzinomen lag der MSI-H/dMMR Anteil bei 24,0 % und bei metastasierenden Dünndarmkarzinomen bei 25,0 % für MSI-H bzw. 0 % für dMMR.

In der Studie von Quaas et al. wurden aus einer deutschen Datenbank 1.965 Proben von sechs verschiedenen Tumorentitäten auf ihren MSI/dMMR Status hin analysiert. Dabei lag der MSI-H/dMMR Anteil bei den auswertbaren Karzinomen (N = 1.788) tumorübergreifend bei insgesamt 4,6 % (54). Bei Dünndarmkarzinomen lag der MSI-H/dMMR Anteil bei 18,2 %. Von vier analysierten Proben von metastasierenden Dünndarmkarzinomen war keine MSI-H/dMMR.

Insgesamt liegen aus drei Studien Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vor. Diese zeigten für Dünndarmkarzinome unabhängig vom Tumorstadiums einen MSI-H/dMMR Anteil von 17,2 % bis 24,0 %.

Eine Abschätzung des MSI-H/dMMR Anteils bei metastasierenden Dünndarmkarzinomen aus dem deutschen Versorgungskontext erlaubt nur eine der identifizierten Studien. Weil sich diese Angaben nicht durch eine weitere Studie bestätigen lassen, wird diese Evidenz nicht herangezogen, sondern auf die tumorübergreifenden Angaben der drei Studien zurückgegriffen.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten mit Dünndarmkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen

Gesamtanzahl der ausgewerteten Proben - nicht nach Stadium selektiert (Stadium IV)	Berichteter Anteil der Dünndarmkarzinome mit einer MSI-H oder dMMR – nicht nach Stadium selektiert	Berichteter Anteil der Dünndarmkarzinome mit einer MSI-H oder dMMR bei Stadium IV	Referenz
29 (-)	17,2 %	-	(52)
25 (MSI-H 8/dMMR 7 ^a)	24,0 %	MSI-H 25,0 % dMMR 0 % ^a	(53)
11 (4)	18,2 %	0 %	(54)
a: Die Ergebnisse der Proben bei Stadium IV Tumoren lagen getrennt nach MSI und dMMR Analyse vor. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität;			

Für die Herleitung der Zielpopulation wird eine Spanne mit einem unteren Wert von 17,2 % und einem oberen Wert von 24,0 % analog zu den Angaben der drei Studien mit Angaben zu MSI-H/dMMR bei Dünndarmkarzinomen gewählt, um etwaige Unsicherheiten abzubilden und dabei verfügbare Daten aus dem deutschen Versorgungskontext heranzuziehen. Hieraus ergeben sich insgesamt 41-428 Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden Dünndarmkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.

Schritt 5: Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung

Es wird von einem Anteil von 88,0 % Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (79) sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2021, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 (80) herangezogen (siehe Tabelle 3-14). Bezogen auf die in Schritt 6 ermittelte Anzahl von Patienten in der Zielpopulation ergibt sich eine Anzahl von 36-377 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-14: Anteil der Patienten in der GKV

	2021
Gesamtbevölkerung in Deutschland^a	83.222.442
GKV-Versicherte^b	73.274.000
Anteil GKV-Versicherte	88,0 %
GKV-Patienten in der Zielpopulation	36-377
a: Stand: 30. September 2021 b: Stand: Juli 2021 GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (79, 80)	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-15 werden, ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Dünndarmkarzinom und der unter 2. bis 5. ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-8 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-15: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten ^a		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patienten mit Dünndarmkarzinom (ausschl. Sarkome, neuroendokrine Tumore und Lymphome)	-	8.513		(6)
	21-49 %	1.788	4.171	(10-12, 14-16, 71)
2. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom		750	1.980	
2a. Patienten mit Stadium IV bei Dünndarmadenokarzinomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	30,5 %	545	1.272	(23)
2b. Patienten, die aus einem früheren Stadium in das M1-Stadium progredieren	7,9-16,5 %	205	707	(8)
3. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Therapie	32-90 %	240	1.782	(25, 73-78)
4. Patienten mit einer MSI-H oder dMMR	17,2-24,0 %	41	428	(52-54)
5. Patienten in der GKV	88,0 %	36	377	(79, 80)
a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität Quelle: (6)				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	36-377
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem **Dünndarmkarzinom** mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, konnte ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Gesamtschau festgestellt werden.

Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 D dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung, des Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der Richtlinien des NCCN und der French Intergroup (22, 30), Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit und der Prognose von Dünndarmkarzinomen wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (23).

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (69). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung (absolute und relative Überlebensrate, mittleres Erkrankungsalter) wurde zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 herangezogen (23). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2022-2027 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (70).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des RKI (23), sowie Daten aus der Sekundärliteratur entnommen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (79) herangezogen, sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland (80).

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 3.2.5 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. Gump V, Henß H. Klinisches Krebsregister Kodierhilfe Dünndarmtumor (Stand August 2014). 2014. Verfügbar unter: https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_duenndarmtumor.pdf. [Zugriff am: 10.05.2021]
2. Anzidei M, Napoli A, Zini C, Kirchin MA, Catalano C, Passariello R. Malignant tumours of the small intestine: a review of histopathology, multidetector CT and MRI aspects. *The British journal of radiology*. 2011;84(1004):677-90.
3. Overman MJ. Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointestinal cancer research : GCR*. 2009;3(3):90-6.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZKRD). Dünndarmkrebs (ICD-10 C17). 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Duenn darmkrebs/node.html>. [Zugriff am: 09.06.2022]
5. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2017/2018. 2021.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.
7. Tumorregister München. ICD-10 C17: Dünndarmkarzinom - Inzidenz und Mortalität. Stand: 20. Dezember 2021.
8. Tumorregister München. ICD-10 C17: Dünndarmkarzinom - Survival. Stand: 03. Januar 2022.
9. Ocasio Quinones GA, Woolf A. Small Bowel Cancer. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
10. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Annals of surgery*. 2009;249(1):63-71.
11. Bouvier AM, Robaszekiewicz M, Jooste V, Cariou M, Drouillard A, Bouvier V, et al. Trends in incidence of small bowel cancer according to histology: a population-based study. *Journal of gastroenterology*. 2020;55(2):181-8.
12. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dudrick SJ, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2007;142(3):229-35.
13. Kariv R, Arber N. Malignant tumors of the small intestine--new insights into a rare disease. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2003;5(3):188-92.
14. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(12):2826-32.
15. Pedersen KS, Raghav K, Overman MJ. Small Bowel Adenocarcinoma: Etiology, Presentation, and Molecular Alterations. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(9):1135-41.
16. Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, Joehl RJ. Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002;137(5):564-70; discussion 70-1.
17. Bennett CM, Coleman HG, Veal PG, Cantwell MM, Lau CC, Murray LJ. Lifestyle factors and small intestine adenocarcinoma risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology*. 2015;39(3):265-73.
18. Boffetta P, Hazelton WD, Chen Y, Sinha R, Inoue M, Gao YT, et al. Body mass, tobacco smoking, alcohol drinking and risk of cancer of the small intestine--a pooled analysis of

- over 500,000 subjects in the Asia Cohort Consortium. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(7):1894-8.
19. Chow WH, Linet MS, McLaughlin JK, Hsing AW, Chien HT, Blot WJ. Risk factors for small intestine cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 1993;4(2):163-9.
 20. Wu AH, Yu MC, Mack TM. Smoking, alcohol use, dietary factors and risk of small intestinal adenocarcinoma. *International journal of cancer*. 1997;70(5):512-7.
 21. Green PH, Jabri B. Celiac disease and other precursors to small-bowel malignancy. *Gastroenterology clinics of North America*. 2002;31(2):625-39.
 22. Locher C, Batumona B, Afchain P, Carrère N, Samalin E, Cellier C, et al. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(1):15-9.
 23. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2019.
 24. Haan JC, Buffart TE, Eijk PP, van de Wiel MA, van Wieringen WN, Howdle PD, et al. Small bowel adenocarcinoma copy number profiles are more closely related to colorectal than to gastric cancers. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(2):367-74.
 25. Pedersen KS, Foster NR, Overman MJ, Boland PM, Kim SS, Arrambide KA, et al. ZEBRA: A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Small-Bowel Adenocarcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2021;27(13):3641-8.
 26. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. *Onkopedia Leitlinien - Rektumkarzinom*. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
 27. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. *Onkopedia Leitlinien - Kolonkarzinom*. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
 28. Zeuß D, Marth T. *DGIM Innere Medizin - Tumoren des Dünndarms*, Version 0.1699.0. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/tumoren-des-duenndarms?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_336. [Zugriff am: 07.06.2022]
 29. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation Dunndarm (ICD-0 -3 C1 7). In: Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGa; 2020.
 30. Benson AB, Venook AP, Pedersen KS, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, et al. *Small Bowel Adenocarcinoma*, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Stand: 9. März 2022. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1495>. [Zugriff am: 09.06.2022]
 31. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(11):735-45.
 32. Dietmaier W, Buttner R, Ruschoff J. Mikrosatelliteninstabilität: Aktueller Überblick über Methoden und Anwendungen. *Pathologe*. 2019;40(3):313-27.

33. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(6):1506-12.
34. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(4):813-20.
35. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int*. 2020;20:16.
36. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol*. 2015;47(4):1189-202.
37. Cicek MS, Lindor NM, Gallinger S, Bapat B, Hopper JL, Jenkins MA, et al. Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among population- and clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. *J Mol Diagn*. 2011;13(3):271-81.
38. Hatch SB, Lightfoot HM, Jr., Garwacki CP, Moore DT, Calvo BF, Woosley JT, et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(6):2180-7.
39. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003;138(7):560-70.
40. Kirkpatrick DT, Petes TD. Repair of DNA loops involves DNA-mismatch and nucleotide-excision repair proteins. *Nature*. 1997;387(6636):929-31.
41. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
42. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalapour S, Karin M. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells*. 2020;9(3).
43. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5(1):43-51.
44. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
45. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
46. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Ghayda M, et al. (Hrsg.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.2021.
47. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2020;26(9):2124-30.
48. Lee HS, Kim WH, Kwak Y, Koh J, Bae JM, Kim KM, et al. Molecular Testing for Gastrointestinal Cancer. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(2):103-21.
49. Powell MA. Immunohistochemistry to determine mismatch repair-deficiency in endometrial cancer: the appropriate standard. *Annals of Oncology*. 2017;28(1):9-10.

50. Rüschoff J, Baretton G, Blaker H, Dietmaier W, Dietel M, Hartmann A, et al. [MSI testing : What is new? What should be considered? German version]. *Pathologe*. 2021. MSI-Testung : Was ist neu? Was ist zu beachten?
51. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1197-203.
52. Stenzinger A. Abschlussbericht dMMR/MSI-H Prävalenz Heidelberg. 2022.
53. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht EMSIG (NIS009840): Epidemiology of dMMR / MSI Solid Tumors in Germany: A Retrospective Evaluation in Three Pathology Centers. 2022.
54. Quaas A, Rehkaemper J, Rueschoff J, Pamuk A, Zander T, Hillmer A, et al. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Front Oncol*. 2021;11:569475.
55. Dong Z, Xia X, Zhang Z. Systemic Therapy for Microsatellite Instability Small Bowel Adenocarcinoma With Mesenteric Vascular Embolism as Initial Symptom: A Case Report. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:764233.
56. Moriuchi T, Shimizu Y, Shimizu W, Sada H, Kubota H, Tahara S, et al. [MSI-H Small Bowel Cancer with Peritoneal Dissemination Successfully Treated with Pembrolizumab-A Case Report]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2020;47(13):2009-11.
57. Roset M, Amonkar M, Patel R, Lara N, Kothari S. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes for Standard of Care Regimens in Patients with Deficient MMR or MSI-High Metastatic Colorectal and Non-Colorectal Cancer: A Retrospective Chart Review Study in France. *Adv Ther*. 2022;39(3):1215-29.
58. Snow T, Swaminathan A, Snider J, Schrock AB LG, Alexander BM, al. e. Characteristics and outcomes of realworld (RW) patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors treated with pembrolizumab monotherapy (P)after FDA approval [abstract]. Presented at: 2020 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Virtual Scientific Program; May 29-31 [online meeting]. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 suppl):Abstract no.3060.
59. Pietrantonio F, Loupakis F, Randon G, Raimondi A, Salati M, Trapani D, et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden. *Oncologist*. 2020;25(9):803-9.
60. Martínez Lago N, Cousillas Castiñeiras A, Fernández Montes A, Carnero Lopez B, Gonzalez Villarroel P, Vázquez-Rivera F, et al. P-34 Real-world efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable or mismatch repair deficient gastrointestinal tumors. *Annals of Oncology*. 2021. 32(Suppl. 3)Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.089>. [Zugriff am: 12.04.2022]
61. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
62. Liu X, Fan J, Liaw K-L, Xu M, Zhou Y, Amonkar M, et al. Abstract 616: Literature review and meta-analyses of the prevalence of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) for colorectal (CRC), gastric (GC), endometrial (EC) and ovarian cancers (OC) in Chinese population. *Cancer Research*. 2019;79(13 Supplement):616.

63. Merck Sharp & Dohme B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-408. Stand: 22. Dezember 2021.
65. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017.
66. Dietmaier W. [Microsatellite instability. A new predictive marker (?)]. *Pathologe.* 2010;31 Suppl 2:268-73. Mikrosatelliteninstabilität. Ein neuer prädiktiver Marker (?).
67. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer.* 2004;101(3):518-26.
68. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-9.
69. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZKRd). Datenbankabfrage - Dünndarm (C17) - Inzidenz und Prävalenz in Deutschland. Stand: 21. Dezember 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html. [Zugriff am: 27.04.2022]
70. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg251412. [Zugriff am: 09.06.2022]
71. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Annals of epidemiology.* 2009;19(1):58-69.
72. Duerr D, Ellard S, Zhai Y, Taylor M, Rao S. A Retrospective Review of Chemotherapy for Patients with Small Bowel Adenocarcinoma in British Columbia. *Journal of Cancer.* 2016;7(15):2290-5.
73. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anti-cancer drugs.* 2012;23(5):561-6.
74. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, Hirashima Y, Fujita M, Asayama M, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *International journal of clinical oncology.* 2017;22(5):905-12.
75. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR, Smyrk TC, Murray JA, Ames MM, et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer.* 2017;123(18):3494-501.
76. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, Varadhachary GR, Kopetz S, Javle M, et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of Vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer.* 2017;123(6):1011-7.

77. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thirot-Bidault A, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer*. 2011;117(7):1422-8.
78. Overman MJ, Adam L, Raghav K, Wang J, Kee B, Fogelman D, et al. Phase II study of nab-paclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(1):139-44.
79. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 09.06.2022]
80. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 30. September 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 09.06.2022]

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 3-10 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 Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	200 mg alle 3 Wochen (1) oder: 400 mg alle 6 Wochen (1)	17,4 Zyklen oder: 8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus oder: 1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit Folinsäure und Irinotecan als Teil des FOLFIRI-Regimes: 400 mg/m ² Bolus gefolgt von 2.400 mg/m ² Infusion über 46 Stunden alle 2 Wochen (2)	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit 5-Fluorouracil und Irinotecan als Teil des FOLFIRI-Regimes: 400 mg/m ² alle 2 Wochen (3)	26,1 Zyklen	1 Tage je Zyklus
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während	In Kombination mit Folinsäure und 5-Fluorouracil als Teil des FOLFIRI-Regimes: 180 mg/m ² KOF i. v. (30-90 min) alle 2 Wochen (4)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Als Monotherapie: 350 mg/m ² KOF i. v. (30-90 min) alle 3 Wochen (4)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	260 mg/m ² KOF i. v. (30 min) alle 3 Wochen (5)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Als Monotherapie: 240 mg i. v. (30 min) alle 2 Wochen (6) oder 480 mg i. v. (60 min) alle 4 Wochen (6)	26,1 Zyklen oder: 13,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		In Kombination mit Ipilimumab: 3 mg/kg i. v. (30 min) alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von 240 mg i. v. (30 min) Nivolumab Monotherapie alle 2 Wochen (6)	4 Zyklen plus 20,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit Nivolumab: 1 mg/kg i. v. (30 min) alle 3 Wochen über 4 Zyklen (7)	4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Best-Supportive-Care (BSC) alleine	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem	Patientenindividuell unterschiedlich		

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)
	Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Hinweis: Da zurzeit keine Arzneimitteltherapien für die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms in Deutschland zugelassen sind, ist der Behandlungsmodus an den des Kolorektalkarzinoms angelehnt, sofern dieses in der Fachinformation zu entnehmen war. Für die Darstellung des FOLFIRI Regimes wurde das Therapieschema vom Teil-Anwendungsgebiet Kororektalkarzinom übernommen (siehe Modul 3-A).</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) und die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Es folgt eine kurze Erläuterung.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) in einer Dosierung von 200 Milligramm (mg) als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg als intravenöse Infusion einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet „Dünndarmkarzinom“ gibt es kein zugelassenes Arzneimittel und in Deutschland auch keine klinische Leitlinie, auf deren Basis Behandlungsempfehlungen abzuleiten wären. Daher werden die im Folgenden angegebenen

Behandlungsmodi und Dosierungen an die des Teil-Anwendungsgebiet „Kolonkarzinom“, angelehnt (siehe Modul 3-A).

5-Fluorouracil

Als Teil des FOLFIRI-Regimes

Das anzuwendende FOLFIRI-Regime besteht aus einer intravenösen Infusion Irinotecan über 90 Minuten und einer intravenösen Infusion Folinsäure über 2 Stunden gleichzeitig an Tag 1, gefolgt von einem intravenösen Bolus 5-FU 400 mg/Quadratmeter (m^2) Körperoberfläche (KOF), gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion 5-FU 2.400 mg/ m^2 KOF über 46 Stunden. Dieser Behandlungszyklus wird alle zwei Wochen wiederholt (siehe Modul 3-A) (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Folinsäure

Als Teil des FOLFIRI-Regimes

Das zu verwendende FOLFIRI-Regime besteht aus einer intravenösen Infusion Irinotecan über 90 Minuten und einer intravenösen Infusion Folinsäure 400 mg/ m^2 KOF über 2 Stunden gleichzeitig an Tag 1, gefolgt von einem intravenösen Bolus 5-FU, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion 5-FU über 46 Stunden. Dieser Behandlungszyklus wird alle zwei Wochen wiederholt (siehe Modul 3-A) (3, 8). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Irinotecan

Als Teil des FOLFIRI-Regimes

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 180 mg/ m^2 KOF, einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-FU (siehe Modul 3-A) (4). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Monotherapie

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 350 mg/ m^2 KOF, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten im Abstand von jeweils drei Wochen (4). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

nab-Paclitaxel

Da es in der Fachinformation von nab-Paclitaxel weder das Dünndarmkarzinom noch das CRC erwähnt ist, wird das Behandlungsmodus an die Monotherapie des Mammakarzinoms angelehnt dargestellt. Die empfohlene Dosis für nab-Paclitaxel (Abraxane[®]) als Monotherapie beträgt 260 mg/ m^2 , gegeben als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen (5). Eine

präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Nivolumab

Monotherapie

Die empfohlene Dosis für Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie beträgt entweder 240 mg verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen, oder 480 mg über 60 Minuten alle 4 Wochen. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (6). Zu Zwecken dieses Dossiers wird die Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg/Kilogramm (kg) Nivolumab (OPDIVO®) kombiniert mit anschließender Gabe von 1 mg/kg Ipilimumab alle 3 Wochen für die ersten vier Anwendungen. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher die Nivolumab-Monotherapie entweder mit 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös verabreicht wird (6). Eine präzise, maximale Therapiedauer der Monotherapie nach der Kombination mit Ipilimumab ist in der Fachinformation nicht angegeben. Es wird deshalb eine rechnerische Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) für die gesamte Kombinationstherapie angenommen.

Ipilimumab

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Ipilimumab (YERVOY®) in Kombination mit 3 mg/kg Nivolumab, 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 intravenös infundiert wird (7). Eine präzise, maximale Therapiedauer der Monotherapie nach der Kombination mit Ipilimumab ist in der Fachinformation nicht angegeben. Es wird deshalb eine rechnerische Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) für die gesamte Kombinationstherapie angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	200 mg alle 3 Wochen (1) oder: 400 mg alle 6 Wochen (1)	17,4 oder: 8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit Folinsäure und Irinotecan als Teil des FOLFIRI-Regimes: 400 mg/m ² Bolus gefolgt von 2.400 mg/m ² Infusion über 46 Stunden alle 2 Wochen (2)	52,2
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit 5-Fluorouracil und Irinotecan als Teil des FOLFIRI-Regimes: 400 mg/m ² alle 2 Wochen (3)	26,1
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit Folinsäure und 5-Fluorouracil als Teil des FOLFIRI-Regimes: 180 mg/m ² KOF i. v. (30-90 min) alle 2 Wochen (4)	26,1
		Als Monotherapie: 350 mg/m ² KOF i. v. (30-90 min) alle	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
		3 Wochen (4)	
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	260 mg/m ² KOF i. v. (30 min) alle 3 Wochen (5)	17,4
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Als Monotherapie: 240 mg i. v. (30 min) alle 2 Wochen (6) oder 480 mg i. v. (60 min) alle 4 Wochen (6)	26,1 oder 13,0
		In Kombination mit Ipilimumab: 3 mg/kg i. v. (30 min) alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von 240 mg i. v. (30 min) Nivolumab Monotherapie alle 2 Wochen (6)	4,0 und 20,1
Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit Nivolumab: 1 mg/kg i. v. (30 min) alle 3 Wochen über 4 Zyklen (7)	4,0
Best-Supportive-Care (BSC) alleine	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen	Patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
	Therapie		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Hinweis: Da zurzeit keine Arzneimitteltherapien für die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms in Deutschland zugelassen sind, ist der Behandlungsmodus an den des Kolorektalkarzinoms angelehnt, sofern dieser in der Fachinformation zu entnehmen war. Für die Darstellung des FOLFIRI Regimes wurde das Therapieschema vom Teil-Anwendungsgebiet Kororektalkarzinom übernommen (siehe Modul 3-A).</p> <p>a: Falls nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit	17,4	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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)
	MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Oder: 8,7	Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
5-Fluorouracil als Teil des FOLFIRI-Regimes	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	52,2	2.800 mg/m ² ; 1 Durchstechflasche à 5.000 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 5.000 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 5.000 mg + 26,1 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 143.550 mg^b
Fölinensäure als Teil des FOLFIRI-Regimes	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	26,1	400 mg/m ² ; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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)
Irinotecan als Teil des FOLFIRI-Regimes	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	26,1	180 mg/m ² ; 1 Durchstechflaschen à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 9.918 mg
Irinotecan Monotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	17,4	350 mg/m ² ; 2 Durchstechflaschen à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	17,4 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 300 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 11.832 mg
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der	17,4	260 mg/m ² ; 5 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 5 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 87 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 8.700 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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)
	Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie			
Nivolumab als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	26,1	240 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg	26,1 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg), Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg + 26,1 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.264 mg
		13,0	480 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	13,0 Zyklen x (4 Durchstechflaschen à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 52 Durchstechflaschen à 100 mg + 26 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	4,0	3 mg/kg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg	4 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg), Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 40 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch: 960 mg
		20,1	240 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflaschen à 40 mg	20,1 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg), Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg +

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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)
				26,1 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.824 mg
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	4,0	1 mg/kg; 2 Durchstechflaschen à 50 mg	4 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 50 mg), Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 50 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch: 400 mg
Best-Supportive-Care (BSC) alleine	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Hinweis: Da zurzeit keine Arzneimitteltherapien für die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms in Deutschland zugelassen sind, ist der Behandlungsmodus an den des Kolorektalkarzinoms angelehnt, sofern dieser in der Fachinformation zu entnehmen war. Für die Darstellung des FOLFIRI Regimes wurde das Therapieschema vom Teil-Anwendungsgebiet Kororektalkarzinom übernommen (siehe Modul 3-A).</p> <p>a: Falls nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zbAM Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-7).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand des Körpergewichts (KG) oder der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (9). Die durchschnittliche KOF wird anhand der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (10). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (11). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm und bei 179 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche KG wird bei Frauen 68,7 kg und bei Männern 85,0 kg aufgeführt (9).

Daraus ergibt sich das durchschnittliche KG von 76,85 kg für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Die Kalkulation der durchschnittlichen KOF O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (10):

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

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

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

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

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

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

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

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

Es werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen errechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell

anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert.

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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)a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., 100 mg/4 ml 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,30 €	2.865,36 € ^b (1,77 € ^c ; 170,17 € ^d)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
5-Fluorouracil	5-FU medac 50 mg/ml 500 mg Injekt.-/ Infus.-Lsg. 1 Stück: Festbetrag = 14,13 €	12,14 € ^c (1,77 € ^c ; 0,22 € ^e)
	5-FU medac 50 mg/ml 5.000 mg Injekt.-/ Infus.-Lsg. 1 Stück: Festbetrag = 33,99 €	30,42 € ^c (1,77 € ^c ; 1,80 € ^e)
Folinsäure	RIBOFOLIN® 10 mg/ml Injektionslösung (800 mg) 5 Stück: Festbetrag = 1.499,02 €	1.497,25 € ^c (1,77 € ^c) Entspricht 299,45 € pro Stück

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)a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 40 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 85,56 €	74,38 € ^b (1,77 € ^c ; 3,53 € ^d ; 5,88 € ^e)
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 573,90 €	500,93 € ^b (1,77 € ^c ; 26,70 € ^d ; 44,50 € ^e)
nab-Paclitaxel	ABRAXANE [®] 5 mg/ml Plv. z.Her.e.Inf.- Disp. (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 429,33 €	374,65 € ^b (1,77 € ^c ; 19,84 € ^d ; 33,07 € ^e)
Nivolumab	OPDIVO [®] 10 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., (40 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 523,35 €	493,23 € ^b (1,77 € ^c ; 28,35 € ^d)
	OPDIVO [®] 10 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 1.291,47 €	1.218,82 € ^b (1,77 € ^c ; 70,88 € ^d)
Ipilimumab	YERVOY [®] 5 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., 10 mg/5 ml 1 Stück: Taxe-VK = 3.489,20 €	3.291,45 € ^b (1,77 € ^c ; 195,98 € ^d)
a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 01. Mai 2022) b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V e: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-20 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-20 die Kosten entsprechend der jeweiligen Stückpreise nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Die Preisabfragen erfolgten für alle Therapien am 01. Mai 2022.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-19) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-20) werden zunächst die jährlichen Arzneimittelkosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Jährliche Arzneimittelkosten des zbAM und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive ^a	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Pembrolizumab	99.714,53 ^c	99.714,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
FOLFIRI	5-Fluorouracil	1.110,82 €	25.883,37 €
	Folinsäure	7.815,65 €	
	Irinotecan	16.956,91 €	
Irinotecan Monotherapie	Irinotecan	20.020,79 €	20.020,79 €
nab-Paclitaxel	nab-Paclitaxel	32.594,55 €	32.594,55 €
Nivolumab Monotherapie	Nivolumab (alle 2 Wochen)	76.495,71 €	76.495,71 €
	Nivolumab (alle 4 Wochen)	76.202,72 €	76.202,62 €
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	70.633,97 €	96.965,57 €
	Ipilimumab	26.331,60 €	
Best-Supportive-Care (BSC) alleine	Patientenindividuell unterschiedlich		
Hinweis: Da zurzeit keine Arzneimitteltherapien für die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms in Deutschland zugelassen sind, ist der Behandlungsmodus an den des Kolorektalkarzinoms angelehnt, sofern dieser der Fachinformation zu entnehmen war. Für die Darstellung des FOLFIRI Regimes wurde das Therapieschema vom Teil-Anwendungsgebiet Kororektalkarzinom übernommen (siehe Modul 3-A).			
a: Angabe für die einzelnen Wirkstoffe			
b: Angabe für die Kombinationstherapie (bei eingerückten Tabelleneinträgen werden die durch den „optionalen Wirkstoff“ verursachten Zusatzkosten mit den Kosten der „Basistherapie“ [nicht eingerückte Zeilen] summiert)			
5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-21 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Aus der Summe der Kosten für die einzelnen Arzneimittel pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR	1	1 ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
5-Fluorouracil (als Teil des FOLFIRI-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	52,2
Folinsäure (als Teil des FOLFIRI-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
(als Teil des FOLFIRI-Regimes)	metastasierendem MSI oder dMMR Dünndarmkarzinom, die nach vorheriger Therapie fortgeschritten sind	parenteralen Zubereitung		
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	26,1
Irinotecan (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4
Nivolumab (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1 ^c oder 13,0 ^d
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	26,1 ^c oder 13,0 ^d
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR	1	1
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	1	24,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
(in Kombination mit Ipilimumab)	metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	mit monoklonalen Antikörpern		
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	24,1
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR	1	1
Ipilimumab (in Kombination mit Nivolumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	4
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR	1	1
Best-Supportive-Care (BSC) alleine	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Hinweis: Da zurzeit keine Arzneimitteltherapien für die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms in Deutschland zugelassen sind, ist der Behandlungsmodus an den des Kolorektalkarzinoms angelehnt, sofern dieser der Fachinformation zu entnehmen war. Für die Darstellung des FOLFIRI Regimes wurde das Therapieschema vom Teil-Anwendungsgebiet Kororektalkarzinom übernommen (siehe Modul 3-A).</p> <p>a: Bei einer Gabe alle drei Wochen b: Bei einer Gabe alle sechs Wochen c: Bei einer Gabe alle zwei Wochen d: Bei einer Gabe alle vier Wochen e: Die MSI-H-Testung wird im Krankheitsfall einmalig durchgeführt, die EBM-Ziffer jedoch zweimal abgerechnet.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-22 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind.

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

Entsprechend der Fachinformation von 5-FU, Irinotecan und nab-Paclitaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (2, 4, 5).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®), Nivolumab und Ipilimumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 6, 7).

Entsprechend der Fachinformation von Folinsäure sollten wegen des Kalziumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute intravenös injiziert werden. Zur intravenösen Infusion kann die Injektionslösung vor Gebrauch verdünnt werden (3).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion (1). Irinotecan wird als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten verabreicht (4), und nab-Paclitaxel als intravenöse Infusion über 30 Minuten (5). Die Behandlung mit 5-FU und Folinsäure erfolgt als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten (2, 3). Als Monotherapie im 14-Tage-Zyklus wird Nivolumab als intravenöse Infusion über 30 Minuten, und im 28-Tage-Zyklus, über 60 Minuten verabreicht. In Kombination mit Ipilimumab wird Nivolumab als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht (6). Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab erfolgt intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten (7).

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Testung auf MSI-H bzw. dMMR

Der Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig (1). In den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab wird der Nachweis einer Testung auf MSI-H bzw. dMMR nicht explizit angefordert, aber durch die zugelassene Patientenpopulation im Anwendungsgebiet „metastasiertes Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie“ wird darauf hingewiesen (6, 7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung, wenn diese laut Fachinformation obligat ist (EBM-Ziffer 19464); zweimal im Krankheitsfall	97,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
5-Fluorouracil	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Folinsäure	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Irinotecan	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Nab-Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Nivolumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung, wenn	97,68 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
diese laut Fachinformation obligat ist (EBM-Ziffer 19464); zweimal im Krankheitsfall	
Ipilimumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	7,55 €
Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung, wenn diese laut Fachinformation obligat ist (EBM-Ziffer 19464); zweimal im Krankheitsfall	97,68 €
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (12).

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (13). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (13). Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (13). Für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 39,00 € abrechnungsfähig (13).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,55 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,59 € abrechnungsfähig (12).

Testung auf MSI-H bzw. dMMR

Die MSI-H-Testung wird im Krankheitsfall einmalig durchgeführt, die EBM-Ziffer jedoch zweimal abgerechnet. Für den Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist die EBM-Ziffer 19464 mit einem Betrag von 97,68 € abrechnungsfähig. Diese wird im Krankheitsfall zweimal abgerechnet, d. h. es fallen insgesamt Kosten von 195,36 € an (12).

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab 21-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.562,13 €
Pembrolizumab 42-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	65,69 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	878,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
5-Fluorouracil (als Teil des FOLFIRI-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	970,40 €

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
	einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	5.198,60 €
Folinsäure (als Teil des FOLFIRI- Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung (Hilfstaxe)	1.017,90 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101)	485,20 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.503,10 €
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI- Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	197,06 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	2.311,16 €
Irinotecan (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.540,77 €
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.540,77 €

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
	mindestens einer vorherigen Therapie		
Nivolumab (14-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	197,06 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.245,52 €
Nivolumab (28-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	923,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	98,15 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.216,51 €
Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.711,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	181,96 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.893,06 €
Ipilimumab (in Kombination mit Nivolumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	284,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	30,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	314,20 €
Best-Supportive-Care (BSC) alleine	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>Hinweis: Da zurzeit keine Arzneimitteltherapien für die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms in Deutschland zugelassen sind, ist der Behandlungsmodus an den des Kolorektalkarzinoms angelehnt, sofern dieser der Fachinformation zu entnehmen war. Für die Darstellung des FOLFIRI Regimes wurde das Therapieschema vom Teil-Anwendungsgebiet Kororektalkarzinom übernommen (siehe Modul 3-A).</p> <p>Hinweis: In der zVT Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wird die Testung auf MSI-H bzw. dMMR nicht dargestellt, da diese bei Nivolumab schon enthalten ist.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-22 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-23 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 21-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	99.714,53 €	326,73 €	1.235,40 €	101.276,66 €
Pembrolizumab 42-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	99.714,53 €	261,05 €	617,70 €	100.593,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	25.883,37 €	1.652,65 €	7.360,20 €	34.896,22 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	20.020,79 €	131,37 €	1.409,40 €	21.561,56 €
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	32.594,55 €	131,37 €	1.409,40 €	34.135,32 €
Nivolumab 14-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	76.495,671 €	392,42 €	1.853,10 €	78.741,22 €
Nivolumab 28-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und	76.202,62 €	293,51 €	923,00 €	77.419,13 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
	mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie				
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	96.965,57 €	212,13 €	1.995,10 €	99.172,82 €
Best-Supportive-Care (BSC) alleine	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>Hinweis: Da zurzeit keine Arzneimitteltherapien für die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms in Deutschland zugelassen sind, ist der Behandlungsmodus an den des Kolorektalkarzinoms angelehnt, sofern dieser der Fachinformation zu entnehmen war. Für die Darstellung des FOLFIRI Regimes wurde das Therapieschema vom Teil-Anwendungsgebiet Kororektalkarzinom übernommen (siehe Modul 3-A).</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität</p> <p>Quelle: (14)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Das unter Kodierung D untersuchte Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem **Dünndarmkarzinom** mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf jährlich 36-377 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können. Ein Teil dieser Patienten können aufgrund von Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen.

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 158 brachen 15,4 % der Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet D „**Dünndarmkarzinom**“ die Therapie wegen unerwünschten Ereignissen ab (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.4.1 Modul 4 D).

Patientenpräferenzen

Es ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienen die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1-7).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2022) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 2. Quartal 2022) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (12, 13).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (9). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (10).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung. Stand: November 2021.
3. Pharma Resources GmbH. Fachinformation Ribofolin® (Folinsäure). Stand: November 2018.
4. AqVida GmbH. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
5. Bristol Myers Squibb. Fachinformation Abraxane® (nab-Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand: April 2021.
6. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2022.
7. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® (Ipilimumab) 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2022.

8. Andre T SK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al., Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020;383(23):2207-18.
9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 09.06.2022]
10. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19. April 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RLXII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2022. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2_Quartal_2022.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]
13. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 09.05.2022]
14. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)¹

Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms.²
- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

¹ Dies ist die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), auf das sich dieses Dossier bezieht und dessen Wortlaut im Rahmen einer formalen Aktualisierung angepasst wurde. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete:

„KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.
- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“

Zeitgleich wurde das bereits am 21.01.2021 zugelassene Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms ebenfalls formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ Hintergrund dieser formalen Anpassungen war ein Kommentar des EMA Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen

² Dieses Anwendungsgebiet war Gegenstand des bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2021-04-01-D-653. Demzufolge ist diese Population nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Nicht-kolorektale Karzinome

KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik des MSI-H/dMMR-Tumorstatus

Patienten sollten für eine Behandlung mit KEYTRUDA[®] aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Zulassungsstudie KEYNOTE-164

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-158

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen***Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA[®] wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA[®] bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder klassischem HL, nicht erwiesen.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG-Performance-Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem oberen Normwert (ULN); $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID

Risikomanagementplan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

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

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-26: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

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

Beschreibung	Fällig am
<p>2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z.B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil 	4Q 2024
<p>3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht</p>	4Q 2023
<p>4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Keytruda bei Patienten mit MSI-H-/dMMR-Magen-, -Dünndarm- und biliären Karzinomen weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einschließlich der ORR-Daten der Kohorten K und L der Studie KEYNOTE-158, einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab (MK-3475) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, vorlegen.</p>	1Q 2025
<p>5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Stadium-IIB- oder -IIC-Melanom weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die per Protokoll festgelegte abschließende Analyse des DMFS und die Interimsanalyse des OS für KN716 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-II] – Klinischer Studienbericht</p>	2Q 2023 4Q 2028

DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: immunohistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RFS: rezidivfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure
--

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in Tabelle 3-27 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dosierung

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

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

Zulassungsstudie KEYNOTE-164

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten

ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-158

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung. Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab-Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib) vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem MSI-H- oder dMMR-Endometriumkarzinom abwägen.

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-28 beschrieben.

Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis	dauerhaftes Absetzen
	Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis	
	Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.</p> <p>* Die Behandlung mit KEYTRUDA ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert</p>		

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-28 nicht anders festgelegt.

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis

unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

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

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

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

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe

von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Abstoßung von soliden Organtransplantaten

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab

unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Zubereitung und Anwendung der Infusion***

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

Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.

- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

Nach Zubereitung der Infusion

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

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

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

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risikomanagement-Plan (siehe Abschnitt 3.4.7) (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: Mai 2022.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Risikomanagementplan (RMP) Pembrolizumab, Stand: v37.0. 2022.

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 3-29 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 3-29 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 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR	<u>MSI-/MMR-Test</u> Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI-H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1 und 5) Seite 2, Abschnitt 4.2	Ja

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MMR: Mismatch-Reparatur; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) hat den Stand Juni 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, 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 3-29 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.4 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Sharp & Dohme B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.