

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 Z

*Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder
metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-
Reparatur-Defizienz oder hoher
Mikrosatelliteninstabilität*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 8 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 10 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 13 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 13 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 29 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 31 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 33 |
| 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 | 52 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 52 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 56 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 60 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 65 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 71 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 72 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 74 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 75 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 77 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 77 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 96 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 97 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 99 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 100 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 100 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 100 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 102 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 103 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.6 | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben | 104 |
| 3.6.1. | Referenzliste für Abschnitt 3.6 | 105 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Symptome des Kolorektalkarzinoms | 17 |
| Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms (UICC, 8. Auflage)..... | 18 |
| Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Kolorektalen Karzinoms (UICC, 8. Auflage)..... | 19 |
| Tabelle 3-4: Klassifikation des Kolorektalkarzinoms nach Ätiologie | 23 |
| Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10 C18-C20) in Deutschland im Jahr 2022 | 31 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 33 |
| Tabelle 3-7: Häufigkeit von Metastasen beim Kolorektalkarzinom nach deutschen Krebsregistern | 36 |
| Tabelle 3-8: Häufigkeit von dMMR/MSI-H beim metastasierten Kolorektalkarzinom | 37 |
| Tabelle 3-9: Zusammenfassung der Berechnung von Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation | 38 |
| Tabelle 3-10: Prognose der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation bis 2030 .. | 40 |
| Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 43 |
| Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 53 |
| Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 57 |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 61 |
| Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr..... | 63 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 66 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 67 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ... | 68 |
| Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit..... | 69 |
| Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 69 |
| Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 71 |
| Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 102 |

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 105

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Abschnitte des Kolons und des Rektums..... | 13 |
| Abbildung 3-2: Adenom-Karzinom-Sequenz bei der Entstehung des Kolorektalkarzinoms .. | 15 |
| Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium | 20 |
| Abbildung 3-4: Aufbau des MMR-Systems und Konsequenzen des Ausfalls seiner Komponenten | 22 |
| Abbildung 3-5: Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resezierbaren Metastasen | 27 |
| Abbildung 3-6: Verteilung der Tumorstadien des Kolorektalkarzinoms bei Erstdiagnose | 32 |
| Abbildung 3-7: Altersspezifische Neuerkrankungsraten bei Kolorektalkarzinom nach Geschlecht im Datenjahr 2019-2020 | 33 |
| Abbildung 3-8: Prognose der Inzidenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10: C18-C20) in Deutschland bis 2030 | 41 |
| Abbildung 3-9: Prognose der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation..... | 42 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5-FU | Fluoropyrimidin |
| APC | Adenomatöse Polyposis Coli |
| ASCO | <i>American Society of Clinical Oncology</i> |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| BMS | Bristol Myers Squibb |
| BRAF | v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1 |
| CAPEOX | Kombinationsbehandlung mit Capecitabin und Oxaliplatin |
| CT | Computertomographie |
| DCC | <i>colorectal cancer suppressor</i> |
| DCO | <i>Death Certificate Only</i> |
| dMMR | Mismatch-Reparatur-Defizienz |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DSF | Durchstechflasche |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen |
| EGFR | Epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EORTC | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| EU | Europäische Union |
| FOLFIRI | Kombinationsbehandlung mit 5-FU/Leucovorin und Irinotecan |
| FOLFOX | Kombinationsbehandlung mit 5-FU/Leucovorin und Oxaliplatin |
| FOLFOXIRI | Kombinationsbehandlung mit 5-FU/Leucovorin, Oxaliplatin und Irinotecan |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD-10 | <i>International Classification of Diseases Version 10</i> |
| IHC | Immunhistochemie |
| IU | <i>International Unit</i> |
| KRAS | <i>Kirsten rat sarcome</i> Proto-Onkogen Homolog |
| LKB1 | <i>Serine/threonine kinase 11</i> |

| | |
|-----------|--|
| LOH | Verlust der Heterozygotie |
| MLH1 | <i>MutL</i> Homolog 1 |
| MMR | DNA-Mismatch-Reparatursystem |
| MSH2/MSH6 | <i>MutS</i> Homolog 2/6 |
| MSI | Mikrosatelliteninstabilität |
| MSI-H | Hohe Mikrosatelliteninstabilität |
| MSI-L | Geringe Mikrosatelliteninstabilität |
| MSS | Stabiler Mikrosatelliten-Status |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| NGS | Hochdurchsatzsequenzierung (<i>Next Generation Sequencing</i>) |
| NRAS | <i>Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog</i> |
| p53 | Tumorprotein 53 |
| PCR | Polymerasekettenreaktion |
| PD1 | <i>Programmed cell death protein 1</i> |
| PFS | Progressionsfreies Überleben |
| PMS2 | <i>PMS1</i> homolog 2 |
| PTEN | <i>Phosphatase and Tensin homolog</i> |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| St | Stück |
| TNM | <i>Tumor-Node-Metastasis</i> |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| UICC | <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> |
| VEGF | Vaskulären endothelialer Wachstumsfaktor |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |
| 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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei Erwachsenen indiziert [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Pembrolizumab-Monotherapie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 16. September 2021 wurde der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Pembrolizumab-Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen, gefasst. Darin wurde für Patient:innen, die für eine intensive Therapie geeignet sind, eine patientenindividuelle Therapie als zVT in Übereinstimmung mit den zu diesem Zeitpunkt aktuellen Fassungen der nationalen und internationalen Leitlinien festgelegt [2].

Am 5. Mai 2023 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2023-B-037) statt, in dem der G-BA unter Bezugnahme auf das im Beratungsgespräch übermittelte geplante Anwendungsgebiet folgende Aussage zur zVT von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab tätigte:

„Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hohe Mikrosatelliteninstabilität aufweisen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

- Pembrolizumab als Monotherapie“ [3]

Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt dieser Festlegung.

Die pivotale randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie CA209-8HW bildet damit nicht länger die vom G-BA festgelegte zVT ab, da eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur Behandlung der Patient:innen im Vergleichsarm angewendet wurde.

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. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden der Beschluss des G-BA zu Pembrolizumab sowie die Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO®) und die Niederschrift zum Beratungsgespräch verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol Myers Squibb (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie). [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5018/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2023-B-037 - Nivolumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms [VERTRAULICH].

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.

Einführung

Das Kolorektalkarzinom umfasst alle bösartigen Tumore des Dickdarms (Kolon) (ICD-10-Code: C18) und des Mastdarms (Rektum) (ICD-10-Code: C19, C20). Als Rektumkarzinom werden dabei Tumore bezeichnet, die bei Messung mit einem Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie (Übergang der Analhaut in die Epidermis) entfernt sind (gelber Bereich in Abbildung 3-1). Karzinome, die mehr als 16 cm von der Anokutanlinie bis einschließlich der Ileozökalklappe (ventilartige Hautklappe zwischen Dick- und Dünndarm) entfernt sind, werden als Kolonkarzinome bezeichnet (grüner und roter Bereich in Abbildung 3-1) [1, 2]. Da Kolon und Rektum deutlich häufiger von bösartigen Tumoren betroffen sind als Dünndarm und Anus, wird das Kolorektalkarzinom im deutschen Sprachgebrauch umgangssprachlich auch als „Darmkrebs“ bezeichnet. [3-5].

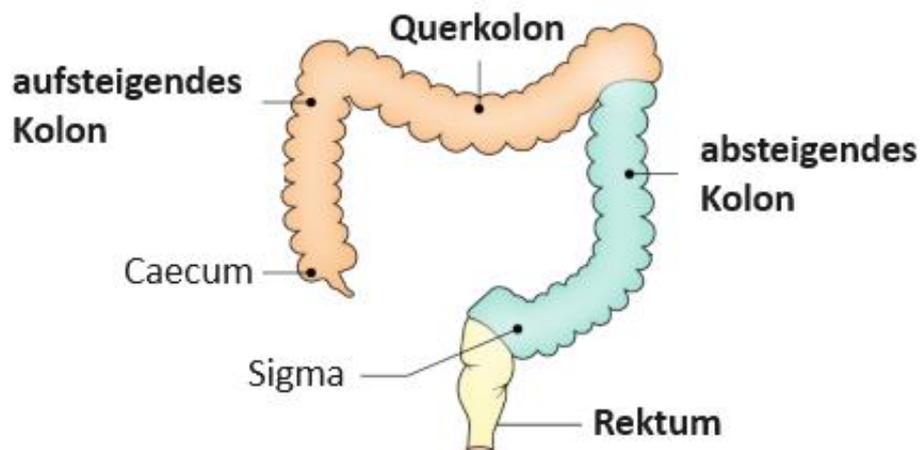


Abbildung 3-1: Abschnitte des Kolons und des Rektums

Adaptiert nach [6]

Epidemiologie

Mit über 1,9 Millionen Neuerkrankungen und 904.000 Todesfällen war das Kolorektalkarzinom im Jahr 2022 weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung (nach Lungen- und

Brustkrebs) und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache (nach Lungenkrebs) [7]. In Deutschland erkrankten im Jahr 2020 ca. 54.000 Patient:innen erstmalig an einem Kolorektalkarzinom. Damit betrifft etwa jede neunte Krebserkrankung den Darm [8]. Etwa zwei Drittel der Erkrankungen betreffen hierbei das Kolon und ein Drittel das Rektum. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das Kolorektalkarzinom beträgt ca. 65 % (Näheres hierzu unter „Verlauf & Prognose“) [8].

In Deutschland ist das Kolorektalkarzinom bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebsneuerkrankung, wobei Männer altersunabhängig tendenziell etwas häufiger am Kolorektalkarzinom erkranken als Frauen [5]. Das Risiko, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter deutlich an. Mehr als die Hälfte der Erkrankungen tritt bei Patient:innen auf, die älter als 70 Jahre sind, und nur etwa 10 % der Kolorektalkarzinome treten vor dem 55. Lebensjahr auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren (Männer) bzw. 75 Jahren (Frauen). [8]

Während die absolute Zahl der Neuerkrankungen des Kolorektalkarzinoms in Deutschland bis 2009 anstieg, zeigt sich seither eine kontinuierliche Abnahme der Neuerkrankungen in allen Darmabschnitten, mit Ausnahme des aufsteigenden Kolons [8]. Als Ursachen für den Anstieg der Neuerkrankungsfälle bis 2009 sind die mit dem demografischen Wandel einhergehende Alterung der Bevölkerung, Veränderungen des Lebensstils (häufigeres Übergewicht und Bewegungsarmut) und eine verbesserte Diagnostik zu nennen. [9]. Der kontinuierliche Rückgang der Neuerkrankungszahlen seither ist durch eine verbesserte Prävention begründbar. Insbesondere im unteren Abschnitt des Dickdarms werden Krebsvorstufen mittlerweile deutlich besser entdeckt als noch in den 1990er-Jahren [10, 11].

Ätiologie

Der Entstehung eines Kolorektalkarzinoms liegt meist eine mehrstufige Sequenz genetischer Veränderungen in Epithelzellen zugrunde. Infolge der Neubildung der Darmschleimhaut kommt es zunächst zu einer erhöhten Zellteilung, wodurch gutartige Auswölbungen des Epithelgewebes in Form von villösen und tubulären Adenomen, auch als „Darmpolypen“ bezeichnet, entstehen [2, 12]. Die sukzessive Anreicherung verschiedener Mutationen in Tumorsuppressor- und Protoonkogenen kann zu einer malignen Transformation der gesunden Darmschleimhaut führen. Dies manifestiert sich zunächst als Adenom, welches langfristig zu einem bösartigen Karzinom entarten kann (s. Abbildung 3-2). Histologisch entwickeln sich ca. 95 % der Kolorektalkarzinome aus diesen Adenomen.

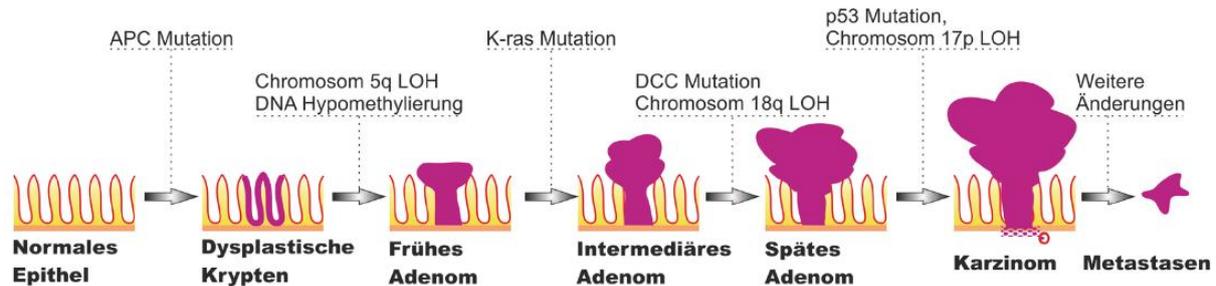


Abbildung 3-2: Adenom-Karzinom-Sequenz bei der Entstehung des Kolorektalkarzinoms

APC: Adenomatöse Polyposis Coli, DCC: *colorectal cancer suppressor*, DNA: Desoxyribonukleinsäure, K-ras: Kirsten rat sarcoma Protoonkogen Homolog, LOH: Verlust der Heterozygotie; p53: Tumorprotein 53

Quelle: [13]

Als initialer Schritt der Adenom-Karzinom-Sequenz treten Mutationen auf, die einen Ausfall oder Verlust des APC-Tumorsuppressorgens verursachen. Darauf folgen meist Mutationen des K-Ras-Protoonkogens [2, 14]. Weitere Gene, die aufgrund von Mutationen die Entwicklung des Kolorektalkarzinoms häufig beeinflussen, sind die Tumorsuppressorgene DCC und p53 [14, 15]. Eine Sonderform stellen sessile serratierte Adenome (SSA) dar, die durch Mutationen im Protoonkogen B-raf verursacht werden und mit einem besonders hohen Entartungsrisiko assoziiert sind [16]. SSA machen bis zu 20 % aller Kolorektalkarzinom-Vorstufen aus [17].

Wie zuvor bereits ausgeführt, werden die meisten Kolorektalkarzinome bei älteren Patient:innen diagnostiziert. Allerdings können genetische und erworbene Belastungen bereits im frühen Erwachsenenalter zur Bildung eines Kolorektalkarzinoms führen [1, 2]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, wird durch verschiedene Risikofaktoren beeinflusst. Dabei ist eine Differenzierung zwischen Faktoren erforderlich, die den Lebensstil, die Genetik und zusätzliche Erkrankungen betreffen.

- Risikofaktoren des Lebensstils:

Zu den wesentlichen Faktoren des Lebensstils, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms assoziiert sind, zählen neben dem Rauchen auch Übergewicht/Adipositas, Bewegungsmangel, hoher Alkoholkonsum sowie ungesunde Ernährung [2, 8].

Eine Vielzahl von Studien belegt, dass Übergewicht, übermäßiger Alkoholkonsum, eine unzureichende Zufuhr von Obst und Gemüse sowie ein übermäßiger Verzehr von rotem Fleisch das Risiko, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, um bis zu 35 % erhöhen können [18]. Rauchen kann das Risiko für ein Kolorektalkarzinom mit MSI-H sogar um bis zu 56 % erhöhen [19]. Eine gesunde Ernährung – mit ausreichend Obst, Gemüse, Milchprodukten und Fisch – sowie ausreichend Bewegung können das Risiko einer Erkrankung demgegenüber um bis zu 20 % senken [18].

- Risikofaktoren der Genetik:

Etwa 10 bis 30 % der Kolorektalkarzinom-Diagnosen treten familiär gehäuft auf, ohne dass konkrete genetische Ursachen identifiziert werden können [12]. So gilt das Risiko

eines Kolorektalkarzinoms als zwei- bis vierfach erhöht, wenn bei mindestens einem Verwandten 1. Grades bereits ein Kolorektalkarzinom diagnostiziert wurde [20].

Darüber hinaus sind etwa 5 % aller Neuerkrankungen des Kolorektalkarzinoms auf definierte genetische Erkrankungen zurückzuführen [12]. Die häufigste mit Kolorektalkarzinom assoziierte genetische Erkrankung ist das Lynch-Syndrom (auch hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom-Syndrom). Diese autosomal dominante Erkrankung wird primär durch inaktivierende Keimbahnmutationen in einem oder mehreren Genen der MMR-Komponenten *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und/oder *PMS2* ausgelöst [2, 21]. Dadurch treten vermehrt Spontanmutationen auf, insbesondere in Epithelzellen, wodurch das Risiko für die weitere Entartung zu einem Kolorektalkarzinom erhöht wird [12]. Das Risiko von Patient:innen mit Lynch-Syndrom, im Verlauf des Lebens an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, beträgt 30–73 % [22]. Besonders charakteristisch für das Lynch-Syndrom sind das relativ junge Erkrankungsalter der Patient:innen mit durchschnittlich < 45 Jahren, sowie die Entwicklung neoplastischer Läsionen in verschiedenen Geweben (darunter auch Endometrium, Magen, Niere, Ovar und Haut) [23].

Weitere bedeutsame genetische Erkrankungen, die allesamt durch eine vermehrte Bildung von Adenomen das Risiko für ein Kolorektalkarzinom erhöhen, sind familiäre Polyposis-Syndrome (wie u.a. familiäre adenomatöse Polyposis coli) mit Keimbahnmutationen innerhalb des *APC*-Gens, die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis mit Keimbahnmutationen im 5'-Ende des *APC*-Gens, das Peutz-Jeghers-Syndrom mit Keimbahnmutationen im *LKB1*-Gen sowie das Cowden-Syndrom mit Keimbahnmutationen in *PTEN*-Genen [12, 21].

- Risikofaktor zusätzliche Erkrankungen:

Es gibt Hinweise darauf, dass neben dem Lebensstil und genetischen Faktoren auch andere Erkrankungen die Entwicklung von einem Kolorektalkarzinom begünstigen können. Dazu zählen insbesondere chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa [1, 2], die primär sklerosierende Cholangitis [24] und Diabetes mellitus Typ 2 [25].

Symptomatik

In frühen Stadien verursacht das Kolorektalkarzinom in der Regel keine spürbaren charakteristischen Symptome. Diese manifestieren sich bei den meisten Patient:innen erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Dabei können neben allgemeinen Symptomen einer Krebserkrankung (z. B. ungewollte Gewichtsabnahme und Anämie) auch lokale Symptome des Tumorwachstums im Kolon bzw. Rektum auftreten (z. B. veränderte Stuhlgewohnheiten und abdominelle Schmerzen,) [1, 2]. Im Falle eines metastasierten Kolorektalkarzinoms treten, je nach Wachstumsgrad und Lokalisation der Metastasen, ggf. zusätzliche lokale Symptome auf: neben Schmerzen und ggf. einer chronischen Entzündung oder Insuffizienz des Organs äußern sich diese organspezifisch (s. Tabelle 3-1) [1, 2].

Tabelle 3-1: Symptome des Kolorektalkarzinoms

| Ursache der Symptome | Symptome (beispielhaft) |
|---|--|
| Allgemeine Symptome einer Krebserkrankung | <ul style="list-style-type: none"> • Ungewollte Gewichtsabnahme • Symptome der Anämie (Blässe, verminderte Belastbarkeit, Tachykardie) • Paraneoplastische Syndrome |
| Lokale Symptome des Tumorwachstums im Kolon bzw. Rektum | <ul style="list-style-type: none"> • Blut im Stuhl • Abdominelle Schmerzen • Veränderte Stuhlgewohnheiten • Darmverschluss |
| Symptome der Metastasierung, je nach befallenem Organ | <ul style="list-style-type: none"> • Leber: Leberinsuffizienz und Gelbsucht • Skelett: Knochenschmerzen • Lunge: Husten und Dyspnoe • Zentrales Nervensystem: neurologische Symptome |
| Quellen: [1, 2] | |

Diagnostik und Klassifikation

In Deutschland existiert ein organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm zur Detektion des Kolorektalkarzinoms, auf dessen Basis allen Bundesbürgern ab einem gewissen Alter Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden [26]. Zur Früherkennung eines Kolorektalkarzinoms wird im Alter von 50 bis 54 Jahren jährlich und ab 55 Jahren alle zwei Jahre ein immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl durchgeführt. Zudem haben Versicherte ab einem Alter von 50 Jahren im Abstand von mindestens zehn Jahren Anspruch auf zwei Darmspiegelungen (Koloskopien) zur Früherkennung [26]. Bei einer Koloskopie wird mit einem Endoskop die Beschaffenheit des gesamten Darminnenraums untersucht.

Bei verdächtigen Veränderungen werden Gewebeproben entnommen (Biopsie) oder Darmpolypen entfernt und anschließend pathologisch untersucht und klassifiziert. Näheres hierzu wird unter „Bedeutsamkeit des defizienten DNA-Mismatch-Reparatursystems und Mikrosatelliteninstabilität beim Kolorektalkarzinom“ beschrieben [1, 2, 27].

Falls bei der Koloskopie ein Kolorektalkarzinom nachgewiesen wird, werden die Ausbreitung des Primärtumors und eine mögliche Metastasierung mit zusätzlichen Untersuchungen überprüft. Metastasen im Bauchraum werden mittels Sonografie des Abdomens identifiziert. Bei unklarem Befund sollte zusätzlich eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie des Abdomens durchgeführt werden. Lungenmetastasen werden mittels Röntgenuntersuchung oder CT des Thorax abgeglichen [1, 2, 27].

Zur Einordnung des Kolorektalkarzinoms werden die *Tumor-Node-Metastasis* (TNM)-Klassifikation und die Stadieneinteilung der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) herangezogen. Tabelle 3-2 fasst die aktuelle TNM-Klassifikation der UICC zusammen, die 2017 in ihrer 8. Auflage publiziert worden ist [28]. Die Ausbreitung der Tumorerkrankung ist auf Basis der klinisch und histopathologisch bestimmten anatomischen Ausdehnung des Tumors unterteilt in:

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

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms (UICC, 8. Auflage)

| T-Klassifikation des Primärtumors | |
|--|--|
| Tx | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor infiltriert Submukosa |
| T2 | Tumor infiltriert Muscularis propria |
| T3 | Tumor infiltriert die Subserosa und/oder nicht perikolisches, perirektales Fettgewebe |
| T4 | Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum |
| T4a | Tumor perforiert viszerale Peritoneum |
| T4b | Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen |
| N-Regionale Lymphknoten | |
| Nx | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastase(n) in 1 bis 3 regionären Lymphknoten |
| N2 | Metastase(n) in 4 oder mehr regionären Lymphknoten |
| N2a | Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten |
| N2b | Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten |
| M-Fernmetastasen | |
| M0 | keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |
| M1a | Fernmetastasen auf ein Organ beschränkt |
| M1b | Fernmetastasen in mehr als einem Organ |
| M1c | Metastasen am Peritoneum, mit oder ohne Beteiligung weiterer Organe |
| Quelle: [28] | |
| TNM: <i>Tumor-Node-Metastasis</i> , UICC: <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> | |

Das Stadium eines Kolorektalkarzinoms wird auf Grundlage der TNM-Klassifikation bestimmt (s. Tabelle 3-3) und beeinflusst Prognose und Therapieplanung. Für die Wahl der Behandlung sind – neben dem Allgemeinzustand der Patient:innen und möglichen Begleiterkrankungen – das Stadium des Kolorektalkarzinoms und der molekulare Phänotyp des Tumors entscheidend

(Näheres hierzu unter „Erstlinientherapie von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom“).

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

| UICC-Stadium | T | N | M |
|--|---------|---------|-----|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1/T2 | N0 | M0 |
| Stadium II | T3/T4 | N0 | M0 |
| Stadium IIA | T3 | N0 | M0 |
| Stadium IIB | T4a | N0 | M0 |
| Stadium IIC | T4b | N0 | M0 |
| Stadium III | jedes T | N1/N2 | M0 |
| Stadium IIIA | T1/T2 | N1 | M0 |
| | T1 | N2a | M0 |
| Stadium IIIB | T3/T4 | N1 | M0 |
| | T2/T3 | N2a | M0 |
| | T1/T2 | N2b | M0 |
| Stadium IIIC | T4a | N2a | M0 |
| | T3/T4a | N2b | M0 |
| | T4b | N1/N2 | M0 |
| Stadium IV | jedes T | jedes N | M1 |
| Stadium IVA | jedes T | jedes N | M1a |
| Stadium IVB | jedes T | jedes N | M1b |
| Stadium IVC | jedes T | jedes N | M1c |
| Quelle: [28] | | | |
| UICC: <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> | | | |

Verlauf & Prognose

UICC-Stadien bei Diagnose

Das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose spielt eine entscheidende Rolle bei der Prognose der Erkrankung und ist von grundlegender Bedeutung für die Wahl der Therapie. Solange keine Fernmetastasen vorliegen (UICC-Stadium I bis III), wird eine Therapie mit kurativer Intention verfolgt. Werden jedoch Fernmetastasen diagnostiziert (UICC-Stadium IV), ist in aller Regel eine palliative Therapie indiziert [1, 2]. Sowohl in lokalisierten Stadien der Erkrankung als auch bei metastasiertem Kolorektalkarzinom sollten multimodale Therapien in das Therapiekonzept integriert werden. Für alle Tumorstadien bestehen systemische Behandlungsoptionen. In lokalisierten Stadien sollte jedoch – sofern möglich – zunächst die Resektion und Bestrahlung des Primärtumors erfolgen [1, 2].

Da das Kolorektalkarzinom in frühen Stadien keine oder nur unspezifische Symptome verursacht (Näheres hierzu unter „Symptomatik“), wird ein bedeutsamer Anteil der Diagnosen

erst im metastasierten Stadium gestellt. So wurden bei rund 25 % der Patient:innen in Deutschland, bei denen zwischen 2019 und 2020 ein Kolorektalkarzinom diagnostiziert und das entsprechende Tumorstadium erfasst wurde, Metastasen nachgewiesen. Der Anteil an Erstdiagnosen in den anderen drei Stadien war dabei jeweils ähnlich hoch [8].

Ungefähr 20 % der Patient:innen, bei denen die Diagnose Kolorektalkarzinom initial in Stadium I bis III gestellt wird, entwickeln im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen [29-31]. Metastasen können sich beim Kolorektalkarzinom über das Bauchfell, die Lymphgefäße und/oder den Blutkreislauf ausbreiten. Am häufigsten treten sie in der Leber auf, gefolgt von Lungenmetastasen [32]. Durch die Metastasierung schreitet das Kolorektalkarzinom in Stadium IV fort und ist dann nur noch in seltenen Fällen vollständig resezierbar und damit potenziell heilbar.

Sterberate nach UICC

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das Kolorektalkarzinom lag in den Jahren 2019 und 2020 bei 66 % für Frauen und 64 % für Männer [8]. Je nach UICC-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose variiert diese Überlebensrate jedoch stark. Das relative 5-Jahres-Überleben der Patient:innen in Stadium IV beträgt weniger als 20 %. Patient:innen mit einem Kolorektalkarzinom des UICC-Stadiums I oder II hingegen können die kommenden 5 Jahre in mehr als 80 % der Fälle überleben und haben eine generell gute Prognose, von der Krankheit geheilt zu werden (s. Abbildung 3-3) [8].

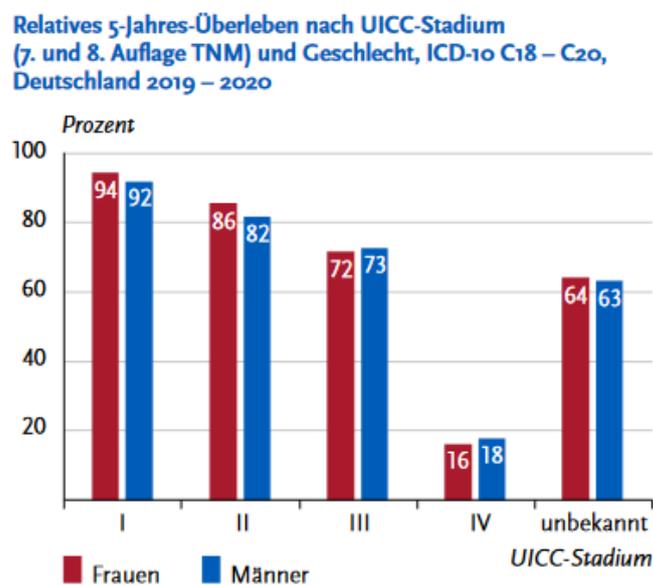


Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium

TNM: *Tumor-Node-Metastasis*, UICC: *Union Internationale Contre le Cancer*

Quelle: [8]

Tumorklassifikation und Tumorbilogenie

Neben dem UICC-Stadium des Tumors hat die Seite des Tumors im Darm – linksseitig oder rechtsseitig – einen hohen Einfluss auf die Prognose. Als rechtsseitiger Darm wird der Teil des

Kolons von Caecum bis einschließlich Querkolon bezeichnet (roter Bereich in Abbildung 3-1). Der absteigende Teil des Kolons ab der linken Flexur bis zum Rektum (grüner und gelber Bereich in Abbildung 3-1) ist der linksseitige Darm [33]. Epidemiologische und Studiendaten deuten darauf hin, dass ein linksseitiges Kolorektalkarzinom deutlich häufiger diagnostiziert wird als ein rechtsseitiges Kolorektalkarzinom und generell mit einer besseren Prognose einhergeht, insbesondere in den höheren Tumorstadien III und IV [34, 35]. Ein rechtsseitiges Kolorektalkarzinom ist histologisch oft weniger gut differenzierbar als ein linksseitiges Kolorektalkarzinom und metastasiert häufiger in die Lymphknoten und das Peritoneum und seltener in Lunge und Leber [33, 36].

Zudem variiert die Verteilung von therapierelevanten Mutationen zwischen linksseitigem und rechtsseitigem Kolorektalkarzinom. So treten *KRAS*-, *BRAF*-, *EGFR*- oder *VEGFR2*-Mutationen, die in Tumorstadien III und IV mit einer schlechteren Prognose einhergehen, öfter beim rechtsseitigen Kolorektalkarzinom auf [37]. Rechtsseitige Kolorektalkarzinome zeigen zudem häufiger eine Hypermethylierung mit dem *CpG Island Methylator Phenotype*, oder Hypermutationen aufgrund von Mikrosatelliteninstabilität (MSI) [38]. Die Lage des Primärtumors im Darm wird daher auch als ein Surrogatmarker für verschiedene biologische und therapierelevante Tumorcharakteristika interpretiert [35].

Bedeutsamkeit des defizienten DNA-Mismatch-Reparatursystems und Mikrosatelliteninstabilität beim Kolorektalkarzinom

Mikrosatelliten sind über das humane Genom verteilte repetitive DNA-Sequenzen. Sie dienen der Aufrechterhaltung der Chromosomenstruktur und befinden sich in den Bereichen der Zentromere und Telomere. Aufgrund ihrer repetitiven Struktur und der Tandemanordnung der Basen sind Mikrosatelliten besonders anfällig für Mutationen und Längenänderungen [39, 40].

Das DNA-Mismatch-Reparatursystem (*mismatch repair*, MMR) ist ein hochgradig konserviertes Fehlerkorrektursystem, welches spontane Mutationen und Doppelstrangbrüche während der DNA-Replikation identifiziert und repariert [39]. Die vier wichtigsten Gene des MMR sind *MLH1* (*mutL* homolog 1), *MSH2* (*mutS* homolog 2), *MSH6* (*mutS* homolog 6) und *PMS2* (*postmeiotic segregation increased 2*).

Sind ein oder mehrere Gene des Mismatch-Reparatur-Systems defizient oder durch Hypermethylierung inaktiviert, bezeichnet man dies als Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). Eine dMMR kann, insbesondere in den Bereichen der Mikrosatelliten, die Anhäufung von Mutationen verursachen. Dies wird als hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bezeichnet [41]. Die Mutationen können kodierende Regionen der DNA direkt oder indirekt beeinflussen [40, 42]. In der Folge weisen dMMR/MSI-H-Tumore eine hohe Anzahl an Mutationen und somit eine hohe Tumormutationslast sowie eine höhere Anzahl an Neoantigenen auf [40, 42-44].

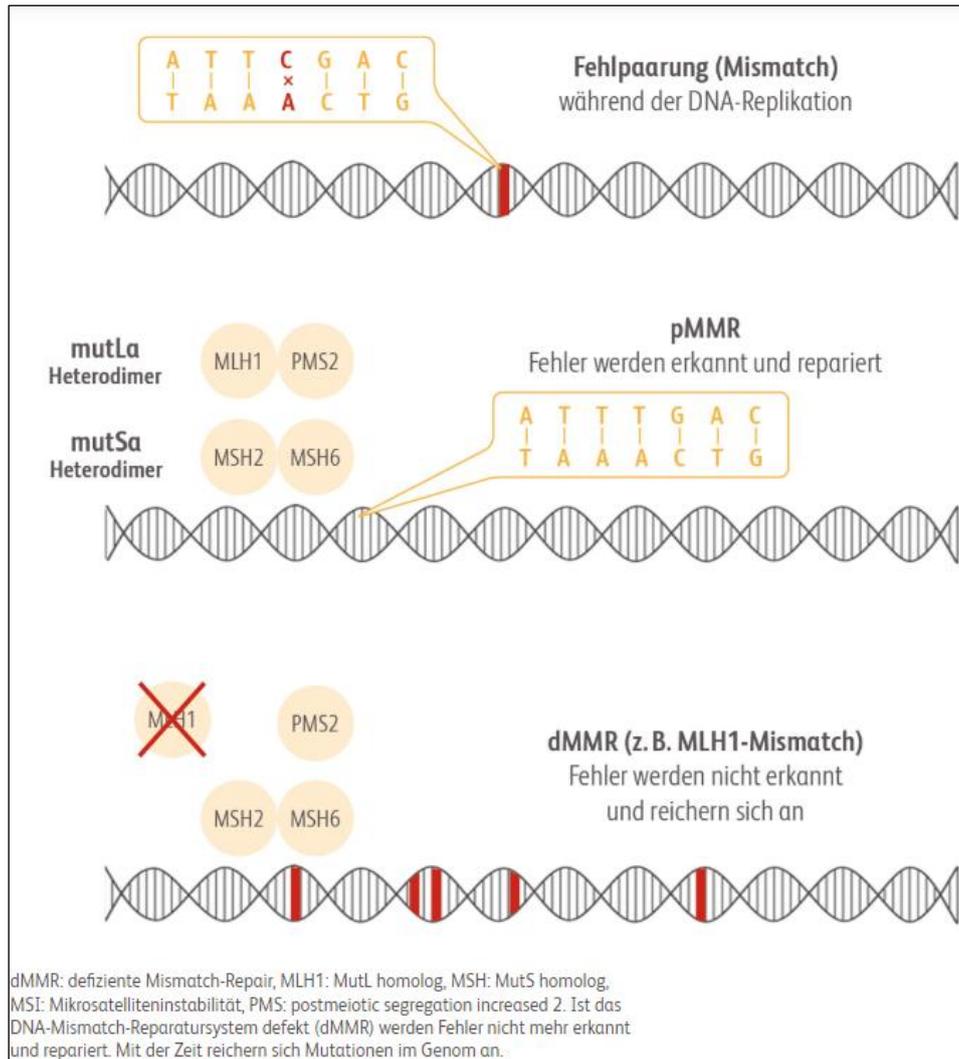


Abbildung 3-4: Aufbau des MMR-Systems und Konsequenzen des Ausfalls seiner Komponenten

Quelle: [45]

Rund 15 % aller Kolorektalkarzinome weisen einen MSI-H-Typ auf. Die Prävalenz von MSI-H bei Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (UICC-Stadium IV) liegt bei durchschnittlich etwa 5 %, unabhängig davon, ob es sich um sporadische oder hereditäre Tumore handelt [46-51].

Zwei Drittel der Kolorektalkarzinome mit dMMR/MSI-H (und damit ca. 10 % aller Kolorektalkarzinome) sind sporadische Tumore mit einer Hypermethylierung des *MLH1*-Promotors [52, 53] (s. Tabelle 3-4). Das verbleibende Drittel der Tumore mit dMMR/MSI-H (ca. 5 % aller Kolorektalkarzinome) ist hingegen hereditär bedingt, wobei das Lynch-Syndrom am häufigsten ursächlich ist [54] (Näheres hierzu unter „Risikofaktoren der Genetik“).

Tabelle 3-4: Klassifikation des Kolorektalkarzinoms nach Ätiologie

| Kolorektalkarzinom (100 %) | |
|---|---|
| Mikrosatelliteninstabilität (MSI) (15 %) [55] | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hypermutierter Phänotyp infolge defizienter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) [54] • Tendenz zu: Entwicklung im proximalen Kolon, Lymphozyteninfiltration, geringe Differenzierung, muköse/Siegelring-ähnliche Histologie [56, 57] | |
| Hereditäre MSI-H (5 %) (Lynch Syndrom) <ul style="list-style-type: none"> • Inaktivierung von MMR-Genen (<i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i> und/oder <i>PMS2</i>) in der Keimbahn [58] | Sporadische MSI-H (10 %) <ul style="list-style-type: none"> • Hypermethylierung des <i>MLH1</i>-Gens [52] • Meistens somatische <i>BRAF</i>-V600E-Mutation (ca. 90 % der Fälle) [55, 59, 60] |
| BRAF: v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1; dMMR: defizientes DNA Mismatch Reparatur System; MLH1: MutL Homolog 1; MSH2/MSH6: MutS Homolog 2/6; MSI-H (MSI-high): hohe Mikrosatelliteninstabilität; PMS2: PMS1 homolog 2 (Komponente des Mismatch-Reparatursystems) | |

Nachweis von dMMR/MSI-H

Die Testung auf einen möglichen dMMR/MSI-H-Status hat seit der Markteinführung der ersten Immuntherapeutika zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms an Bedeutung gewonnen. Bevor die hohe Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren auf Tumore vom dMMR/MSI-H-Typ nachgewiesen wurde, waren Untersuchungen auf dMMR und MSI-H für lange Zeit primär bei familiärem Auftreten des Lynch-Syndroms und bei jungen Patient:innen (unter 50 Jahren) empfohlen [61]. Mittlerweile empfehlen nationale und internationale Leitlinien die Testung des dMMR/MSI-H-Status bereits bei Primärdiagnose des Kolorektalkarzinoms [62, 63]. Daher gehören labortechnische Methoden zum Nachweis von dMMR bzw. MSI-H inzwischen zum Standardrepertoire der Pathologie [61].

Der dMMR/MSI-H-Status kann mithilfe von Immunhistochemie (IHC), Polymerasekettenreaktion (PCR) oder Hochdurchsatzsequenzierung (*Next Generation Sequencing*, NGS) nachgewiesen werden [64]. Diese drei Methoden werden im Folgenden näher beleuchtet.

dMMR-Nachweis über Immunhistochemie (IHC)

Die DNA-Replikation ist ein Prozess, bei dem es immer wieder zu Fehlern beim Einbau der einzelnen DNA-Basen kommen kann. In gesunden Zellen garantiert das DNA-MMR-System, dass diese Fehlpaarungen erkannt und repariert werden. Ist dieses System jedoch defizient (dMMR), werden Fehler nicht mehr erkannt bzw. repariert, und es reichern sich mit der Zeit Mutationen im Genom an [40].

Das MMR-System wird von vier Proteinen gebildet, von denen sich jeweils zwei zu Paaren, sogenannten Heterodimeren, zusammenlagern. Die Heterodimer-Bildung der Proteine MLH1 und PMS2 sowie von MSH2 und MSH6 ist ein entscheidender Faktor für die Funktion und Stabilität der Proteine [65]. Hierbei kann PMS2 sich nur mit MLH1 und MSH6 sich nur mit MSH2 zusammenlagern. Im Gegensatz dazu können die Proteine MLH1 und MSH2 auch Heterodimere mit anderen MMR-Proteinen bilden [66, 67].

Treten Mutationen im Protein MLH1 auf, dann fallen in der Folge beide Heterodimere MLH1 und PMS2 aus. In gleicher Weise führen Mutationen im Protein MSH2 zum Ausfall der Proteine MSH2 und MLH6. Dies bedeutet, dass bei einem Nachweis mittels IHC beide Proteine nicht mehr detektiert werden können. Umgekehrt führt der Ausfall der Proteine PMS2 oder MSH6 nicht zwangsläufig zum Ausfall ihrer Heterodimer-Partner MLH1 und MSH2. In diesen Fällen wird die Stabilität der Proteine durch Heterodimer-Bildung mit anderen Proteinen gewährleistet. So kann z. B. MSH6 durch MSH3 und PMS2 durch PMS1 oder MLH3 ersetzt werden [68].

Beim Nachweis über IHC ist dMMR als der Verlust der Expression von einem oder mehreren der vier MMR-Proteine definiert.

MSI-Nachweis über Polymerasekettenreaktion (PCR)

Im Gegensatz zur IHC wird mit der PCR nicht der Verlust eines der MMR-Proteine nachgewiesen, sondern die biologische Folge dieses Verlustes – die Anhäufung von Mutationen in den Mikrosatelliten – überprüft.

Je nach Methodik werden dabei mindestens 5 Referenzmarker für Mikrosatellitensequenzen amplifiziert und ihre jeweiligen Längen bestimmt. Als validierte PCR-Methoden werden in Deutschland derzeit häufig die Protokolle nach Bethesda und von Promega mit jeweils 5 unterschiedlichen Mononukleotidmarkern (und beim Promega-Protokoll mit zwei zusätzlichen polymorphen Pentanukleotidmarkern) angewendet. Als MSI-H werden dabei Tumore mit Abweichungen in mindestens 2 von 5 Referenzmarkern definiert. Das Vorliegen von nur einem der 5 instabilen Marker wird als niedrige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-L) eingestuft. Gewebeproben ohne erkennbare Abweichungen werden als stabiler Mikrosatellitenstatus (MSS) klassifiziert [69].

Next-Generation-Sequencing (NGS)

Im Zuge des technologischen Fortschritts in der DNA-Hochdurchsatzsequenzierung wurden außerdem diverse Protokolle zur Identifizierung des Mikrosatellitenstatus mittels NGS entwickelt. Insbesondere in großen Laborzentren wird diese Technik inzwischen häufig zur Bestimmung des Mikrosatellitenstatus angewendet. In Leitlinienempfehlungen spielt NGS gegenüber MMR-IHC und MSI-PCR jedoch eine untergeordnete Rolle [61]. Die jeweilige NGS-Methode sollte vor Anwendung für das jeweilige Organsystem gegen MMR-IHC und MSI-PCR zur Bestimmung des Mikrosatellitenstatus validiert werden [61, 70].

Wahl der Methode

In Deutschland besteht Methodenfreiheit für die Diagnostik, sofern die Methode ausreichend qualitätsgesichert ist. Die amerikanische ASCO-Leitlinie empfiehlt MMR-IHC und MSI-PCR als gleichwertige Testverfahren und zusätzlich NGS, wenn es gegen diese Testverfahren validiert wurde [71]. Studiendaten in anderen Krebsentitäten deuten eine Überlegenheit von MMR-IHC gegenüber der MSI-PCR an. Daher hat sich auch beim Kolorektalkarzinom die MMR-IHC als bevorzugte Untersuchung etabliert [63]. MMR-IHC wird auch von der europäischen ESMO-Leitlinie als primäre Testmethode favorisiert [66]. Eine MSI-PCR wird im Falle

von einem uneindeutigem IHC-Befund empfohlen. Generell weisen IHC- und PCR-Ergebnisse beim Kolorektalkarzinom jedoch eine sehr hohe Konkordanz von ca. 99 % auf [72]. Bei Diskordanz zwischen IHC- und PCR-Ergebnissen kann NGS zur abschließenden Bestätigung angewendet werden [61].

Prognose von Patient:innen mit Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H im Stadium IV

Das Vorliegen eines Phänotyps dMMR/MSI-H erlaubt nicht nur die histopathologische Differenzierung von Tumoren, sondern hat auch klinisch-prognostische Relevanz. Das Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H zeigt andere klinisch-pathologische Eigenschaften als Tumore mit MSS oder MSI-L [73]. Diese wirken sich insbesondere auf das Gesamtüberleben und das Ansprechen auf unterschiedliche Therapien aus [40].

Studienergebnisse implizieren, dass Patient:innen, die an einem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H erkrankt sind, ein längeres stadienadjustiertes Überleben und damit eine bessere Prognose aufweisen als Betroffene mit MSS- oder MSI-L-Kolorektalkarzinom [40, 74]. Eine positive Prognose ist jedoch in erster Linie auf Kolorektalkarzinome im Stadium I und II beschränkt. [57, 75]. Im Gegensatz dazu scheinen Patient:innen mit Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H im Stadium III und IV eine schlechtere Prognose aufzuweisen als solche mit MSS [76, 77]. So wurde bei Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H sowohl ein signifikant kürzeres progressionsfreies und auch Gesamtüberleben als bei Patient:innen mit einem intakten DNA-Mismatch-Reparatursystem ermittelt [77, 78]. Dies deutet darauf hin, dass ein anfänglich protektiver Effekt des dMMR/MSI-H-Status mit Fortschreiten der Erkrankung verloren geht [79].

Kolorektalkarzinome mit MSI-H entwickeln sich im Allgemeinen zu größeren Tumoren und zeigen eine schnellere Wachstumsrate, metastasieren aber weniger als Kolorektalkarzinome mit MSS. [57]. So neigen MSI-H-Tumore im Stadium IV weniger stark zur Bildung von Lymphknoten- oder synchronen Lebermetastasen als MSS-Tumore und haben ein niedrigeres Rezidivrisiko [76]. Allerdings verschlechtert sich bei MSI-H-Tumoren die Prognose durch das Auftreten von Metastasen meist deutlich [57, 74]. Als Ursache dafür werden u. a. Mutationen im Protoonkogen *BRAF* angesehen, welche häufig in sporadischen MSI-H-Tumoren vorliegen [57].

Erstlinientherapie von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom

Als primäre, evidenzbasierte Leitlinie für Behandlungsempfehlungen in der Indikation Kolorektalkarzinom ist in Deutschland die S3-Leitlinie „*Kolorektales Karzinom Version 2.1* (2019)“ des Leitlinienprogramms Onkologie maßgeblich [62]. Da jedoch seit der letzten Aktualisierung der Leitlinie im Jahr 2019 verschiedene neue Therapien in Deutschland zugelassen worden sind, die sich maßgeblich auf den Versorgungsstandard ausgewirkt haben, wird die Erstlinientherapie von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom im Folgenden auf Basis der Onkopedia-Leitlinien zum Kolonkarzinom und Rektumkarzinom [1, 2] und aktueller internationaler Leitlinien beschrieben.

Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom haben eine schlechte Prognose. Die Erkrankung ist nur in seltenen Fällen heilbar, wobei das relative 5-Jahres-Überleben durchschnittlich weniger als 20 % beträgt. Die hohe Krankheitslast, die durch den Primärtumor verursacht wird, wird durch zusätzliche Symptome am Ort der Metastasierung verstärkt. Das primäre Behandlungsziel für Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ist daher, das Überleben zu verlängern und die Verschlechterung von Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bestmöglich hinauszuzögern. Dafür ist prinzipiell die wirksamste Therapie zu wählen. Die Schwere der Nebenwirkungen durch die Behandlung ist dabei stets gegen die Risiken durch eine Krankheitsprogression aufzuwiegen [1, 2].

Die Therapiestruktur des metastasierten Kolorektalkarzinoms gliedert sich im ersten Therapieschritt nach der Resezierbarkeit der Metastasen. Sind die Metastasen primär komplett resezierbar, so sollten sie operativ entfernt werden. Der Stellenwert einer peri- oder postoperativen medikamentösen Therapie ist dabei nicht eindeutig geklärt. Falls die Metastasen nicht primär resezierbar sind, aber durch eine medikamentöse Konversionstherapie potenziell resezierbar werden könnten, so sollte eine solche Therapie verfolgt werden. Auch unabhängig von einer potenziellen sekundären Resektion von Metastasen sind Patient:innen mit einer systemischen Therapie zu behandeln. Die Auswahl der geeigneten systemischen Therapie hängt von mehreren Faktoren ab und ist nicht davon abhängig, ob eine sekundäre Resezierbarkeit der Metastasen angestrebt wird [1, 2].

Mehrere systemische und zielgerichtete Therapien werden für die Erstlinien-Anwendung beim metastasierten Kolorektalkarzinom mit nicht primär resezierbaren Metastasen empfohlen. Zunächst ist hierbei zu prüfen, ob eine MSI-H bzw. dMMR vorliegt. Patient:innen mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H sollten nach Empfehlung der Onkopedia-Leitlinien eine Immuntherapie als Erstlinienbehandlung erhalten, entweder mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder eine Pembrolizumab-Monotherapie. Falls durch diese Immuntherapie die Metastasen sekundär resezierbar werden, so ist eine Resektion durchzuführen. Andernfalls ist die Immuntherapie fortzusetzen, bis eine Progression oder eine Unverträglichkeit auftritt (s. Abbildung 3-5) [1, 2].

Falls keine dMMR/MSI-H vorliegt oder Patient:innen mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H nicht auf die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder mit Pembrolizumab ansprechen bzw. eine Progression erleiden, so stehen je nach Bedarf an einer intensiven Therapie, Lage des Primärtumors und molekularer Tumoreigenschaften mehrere Chemotherapie-basierte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Dazu gehören Fluoropyrimidin-basierte Therapieschemata (auf Basis von 5-FU oder Capecitabin), einschließlich FOLFOX (Fluorouracil und Oxaliplatin), FOLFIRI (Fluorouracil und Irinotecan), FOLFOXIRI (Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan) oder CAPEOX (Capecitabin und Oxaliplatin) [80]. Diese können ggf. mit einem monoklonalen Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (*VEGF*; z. B., Bevacizumab) oder gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (*EGFR*; z. B. Cetuximab oder Panitumumab) kombiniert werden [1, 2, 75, 80, 81]. Vor der Zulassung der Immuntherapien Pembrolizumab

und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab waren die genannten Kombinationschemotherapien lange Zeit der Behandlungsstandard für sämtliche Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, inklusive jenen mit dMMR/MSI-H. In den letzten Jahren haben sich jedoch Immuntherapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H als Behandlungsstandard etabliert.

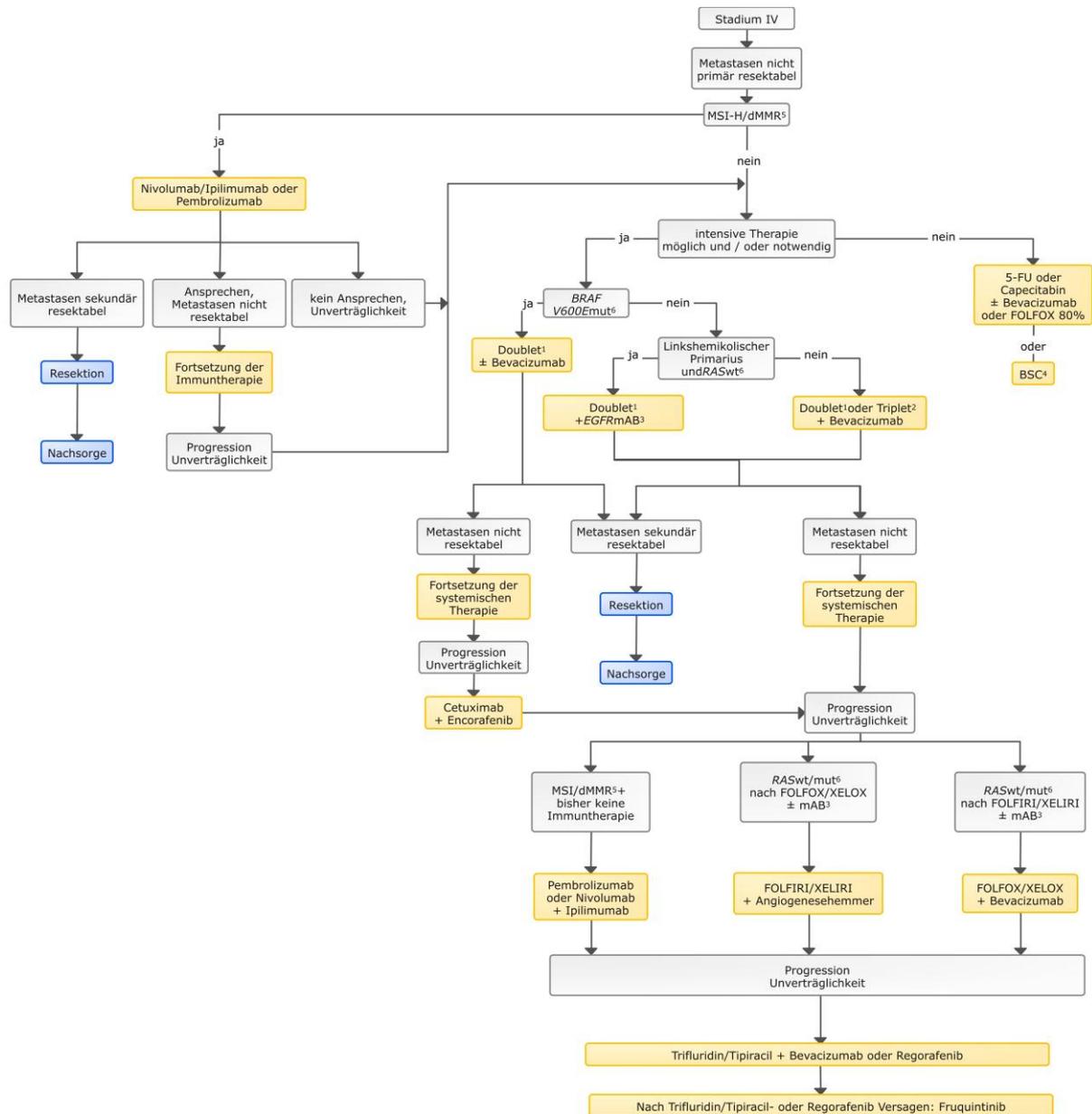


Abbildung 3-5: Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resezierbaren Metastasen

Quellen: [1, 2]

Erstlinientherapie von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H

Die Empfehlung der DGHO für Pembrolizumab als Erstlinientherapie von Patient:innen mit metastasiertem, nicht primär resezierbarem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H deckt sich mit Empfehlungen internationaler Leitlinien. Auch die ESMO- und ASCO-Leitlinien empfehlen Pembrolizumab als Erstlinientherapie für Patient:innen mit metastasiertem oder inoperablem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H [80, 81]. Einschränkungen für den Einsatz von Pembrolizumab werden nicht genannt. In Übereinstimmung damit empfiehlt die NCCN-Leitlinie „*Colon Cancer*“ seit 2021 ebenfalls Pembrolizumab bei Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H, wenn diese für eine Immuntherapie geeignet sind [75]. In der klinischen Praxis wurden diese Empfehlungen früh regelhaft umgesetzt, wie den Aussagen von Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung zur frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H (D-838) im Jahr 2022 zu entnehmen ist [82].

Im Gegensatz dazu findet sich die Empfehlung der DGHO für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Erstlinientherapie für die Zielpopulation nicht in den derzeitigen internationalen Leitlinien von ESMO- und ASCO wieder [80, 81]. Dies ist durch den letzten Stand der Leitlinien (2023) zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung begründet, als Pembrolizumab bereits für das Anwendungsgebiet zugelassen war, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jedoch noch nicht. Es wird mit einer zeitnahen Aktualisierung der Leitlinien gerechnet. Die NCCN-Leitlinie „*Colon Cancer*“ sprach hingegen bereits im Jahr 2021 – und damit mehr als drei Jahre vor der jetzigen Zulassungserweiterung – eine Empfehlung für Nivolumab (sowohl in Kombination mit Ipilimumab als auch als Monotherapie) als Erstlinientherapie für Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H aus (damals noch mit niedrigem Evidenzgrad) [75].

Es werden mehrere Gründe diskutiert, warum Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H besonders vom Wirkmechanismus der PD-1-Inhibitoren profitieren, darunter die ausgeprägte Lymphozyteninfiltration, die hohe Anzahl somatischer Mutationen sowie das hohe Neoantigenlevel von Tumoren mit dMMR, die das Immunsystem aktivieren [83]. Die hohe Mutationsrate von Tumoren mit dMMR/MSI-H verursacht eine Vielzahl von Neoantigenen. Diese machen den Tumor für das Immunsystem besser erkennbar und somit angreifbar, insbesondere unter Einsatz von Immuntherapien wie Immuncheckpoint-Inhibitoren [50, 84, 85]. Bei dMMR/MSI-H-Tumoren sind Hemmproteine wie PD-1 oft hochreguliert, um die Immunantwort zu unterdrücken. Durch das Blockieren dieser Checkpoints wird die natürliche Immunantwort wieder aktiviert und verstärkt, wodurch das Immunsystem die Tumorzellen effektiver angreifen kann [86, 87]. Zudem weisen Kombinationschemotherapien häufig eine hohe Toxizität auf, weshalb sie bei langfristiger Behandlung meist weniger gut von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H vertragen werden als PD-1-Inhibitoren [88].

Pembrolizumab war bis zur Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Dezember 2024 der einzige für die Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

mit dMMR/MSI-H zugelassene PD1-Inhibitor. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab wurde in der pivotalen, offenen Phase-3-Studie KEYNOTE-177 gegenüber Chemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI, bedarfsweise in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) untersucht. Auf Basis der Studienergebnisse der KEYNOTE-177 sprach der G-BA Pembrolizumab für die Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der vorherigen zVT in der Subpopulation der Patient:innen zu, die für eine intensive Therapie geeignet sind. Dieser Zusatznutzen wurde dabei von Vorteilen in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende UE (SUE) getragen [89].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind Erwachsene, die an einem nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H erkrankt sind und keine vorangegangene Behandlung gegen die metastasierte Erkrankung erhalten haben. Diese Patient:innen sind schwerwiegend erkrankt und haben meist keine Perspektive auf Heilung der Erkrankung. Für die Behandlung der Patient:innen empfehlen Leitlinien primär eine Monotherapie mit Pembrolizumab. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird jedoch zunehmend ebenfalls von Leitlinien als gleichwertige Behandlung der Zielpopulation empfohlen. Andere Therapieoptionen sind im Vergleich mit einer unzureichenden Wirksamkeit und Sicherheit verbunden. Der therapeutische Bedarf ist folglich hoch und wird im folgenden Abschnitt näher beschrieben.

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.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde zunächst im Jahr 2021 als Zweitlinienbehandlung für die Behandlung von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie zugelassen und wird in diesem Anwendungsgebiet auch von deutschen wie internationalen Leitlinien empfohlen [1, 2, 75, 80, 81]. Wenige Monate zuvor wurde Pembrolizumab als Monotherapie für die Erstlinientherapie von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H zugelassen.

Die Therapielandschaft für die Behandlung von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H wurde durch die Zulassungen dieser Immuncheckpoint-Inhibitoren bedeutsam verbessert. Vor 2021 bestand ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen mit verbessertem Ansprechen, höherer Wirksamkeit und milderem Sicherheitsprofil im Vergleich zu den etablierten Kombinationschemotherapien [90]. Die Patient:innen

hatten meist nur noch eine sehr geringe Lebenserwartung und zeigten in der Regel keine ausreichende Reaktion auf die verabreichten Chemotherapien. Gleichzeitig waren sie einer hohen Belastung durch deren Nebenwirkungen ausgesetzt.

Trotz der deutlichen Verbesserung der Situation durch die Zulassung von Pembrolizumab besteht weiterhin ein ausgeprägter Bedarf für sichere und wirksame Behandlungsoptionen zur Erweiterung des Therapiespektrums. Dieser therapeutische Bedarf für zusätzliche Therapieoptionen wird durch die Tatsache unterstrichen, dass Nivolumab bereits im Jahr 2021 sowohl in Kombination mit Ipilimumab als auch als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H von der NCCN empfohlen wurde [75].

Durch die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht den Patient:innen nun eine zusätzliche, hochwirksame Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil zur Verfügung. Nivolumab und Ipilimumab haben eine komplementäre Wirkweise, wodurch der Therapieeffekt über den der Einzelsubstanzen hinaus gesteigert werden kann. In klinischen Studien zeigte Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab einen robusten, dauerhaften klinischen Nutzen bei Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und dMMR/MSI-H. In der Phase-2-Studie CA209-142 erhielten 45 Patient:innen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Erstlinientherapie. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 5 Jahren (64 Monate) wurde das mediane PFS noch nicht erreicht. Auch die mediane Ansprechdauer (mDOR) war zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht. Die objektive Ansprechrate betrug 71 % (95-%-KI: 56–84 %). Der Anteil der Patient:innen mit einem kompletten Ansprechen lag bei 20 %, mit einem partiellen Ansprechen bei 51 %. Diese Ergebnisse deuten auf einen großen klinischen Nutzen hin.

Im Vergleich zum vormaligen Therapiestandard der FOLFOX- bzw. FOLFIRI-Kombinationschemotherapien (gegebenenfalls in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) reduzierte Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Studie CA209-8HW bei Patient:innen mit zentral bestätigtem dMMR/MSI-H in der Erstlinie das Risiko einer Progression oder eines Todes um 79 % [91]. Zudem zeigten sich bei den zugehörigen Subgruppenanalysen unabhängig vom untersuchten Merkmal durchgehend konsistente Ergebnisse. Dies schließt u. a. Patient:innen sämtlicher Altersgruppen, Patient:innen mit Mutationen in den Genen BRAF, NRAS und/oder KRAS, sowie Patient:innen mit peritonealen und Lebermetastasen ein. Die Ergebnisse der Studie zu den Endpunkten Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zeigen weitere Vorteile der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Chemotherapie auf (vgl. hierzu auch Modul 4 zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen).

Die bislang verfügbare medizinische Evidenz deutet darauf hin, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab einen deutlichen Mehrwert für die Versorgung von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H bietet. Daher ist davon auszugehen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab einen relevanten Beitrag zur Deckung des Therapiebedarfs leisten kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Inzidenz und Prävalenz der Patient:innen mit Kolorektalkarzinom in Deutschland werden vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) überwacht. In der Darstellung des RKI werden drei Lokalisationen bzw. Tumorentitäten unterschieden, nämlich das Kolon (ICD-10 C18), das Sigma (ICD-10 C19) und das Rektum (ICD-10 C20). Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren auf dem letzten verfügbaren Datenstand aus dem Jahr 2022 und beziehen sich entsprechend auf kolorektale Tumore in der Gesamtheit (ICD-10 C18-C20).

Laut ZfKD erkrankten im Jahr 2022 in Deutschland insgesamt 54.610 Personen an einem Kolorektalkarzinom (24.654 Frauen und 29.956 Männer). Dies entspricht etwa jeder achten Krebserkrankung. Die standardisierte Erkrankungsrate betrug 44,6 je 100.000 Personen für Männer und 29,5 für Frauen. Die 5-Jahres-Prävalenz für das Kolorektalkarzinom in Deutschland betrug insgesamt 198.500 Personen (89.100 Frauen und 109.400 Männer) [5] (s. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10 C18-C20) in Deutschland im Jahr 2022

| | Männer | Frauen | Gesamt |
|--|---------------|---------------|----------------|
| Neuerkrankungen | 29.956 | 24.654 | 54.610 |
| Standardisierte Erkrankungsrate * | 44,6 | 29,5 | |
| Sterbefälle | 12.639 | 10.320 | 22.959 |
| Standardisierte Sterberate * | 17,1 | 10,2 | |
| 5-Jahres-Prävalenz | 109.400 | 89.100 | 198.500 |
| 10-Jahres-Prävalenz | 180.500 | 149.000 | 329.500 |
| * je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach altem Europastandard Quelle: [5] | | | |

Trotz einer größer und älter gewordenen Bevölkerung hat sich die absolute Zahl an Neuerkrankungen in den vergangenen zwanzig Jahren nur geringfügig verändert (Stagnation bei den Männern, leichter Abfall bei den Frauen). Diese Entwicklung lässt sich vermutlich auf verbesserte Früherkennungsmaßnahmen sowie auf Fortschritte in der Behandlung und Prävention zurückführen [10].

Betrachtet man die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten für den gleichen Zeitraum, so zeigt sich ein kontinuierlicher Rückgang, der die Hypothese einer verbesserten Früherkennung und Behandlung stützt [8].

In der vom RKI veröffentlichten Analyse der Neuerkrankungen nach UICC-Tumorstadien für den Zeitraum 2019–2020 weisen die Anteile der Diagnosen in den einzelnen Stadien nur geringe Unterschiede auf (< 5 %, s. Abbildung 3-6). Dabei wurde das metastasierte Kolorektalkarzinom (UICC-Tumorstadium IV) bei ca. 25 % der betroffenen Patient:innen (24 % der Frauen, 26 % der Männer) bei Erstdiagnose festgestellt [8]. Basierend auf den oben genannten Neuerkrankungen des Kolorektalkarzinoms für das Jahr 2022 kann daher davon ausgegangen werden, dass insgesamt ca. 13.706 Neuerkrankte mit Kolorektalkarzinom in einem metastasierten Stadium diagnostiziert wurden (5.917 Frauen und 7.789 Männer, aufgerundet). Hierbei handelt es sich jedoch um eine grobe Schätzung, da in mehr als 30 % der berichteten Fälle kein Tumorstadium angegeben wurde (s. Abbildung 3-6) [8].

Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C18 – C20, Deutschland 2019 – 2020
(oben: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; unten: nur gültige Werte)

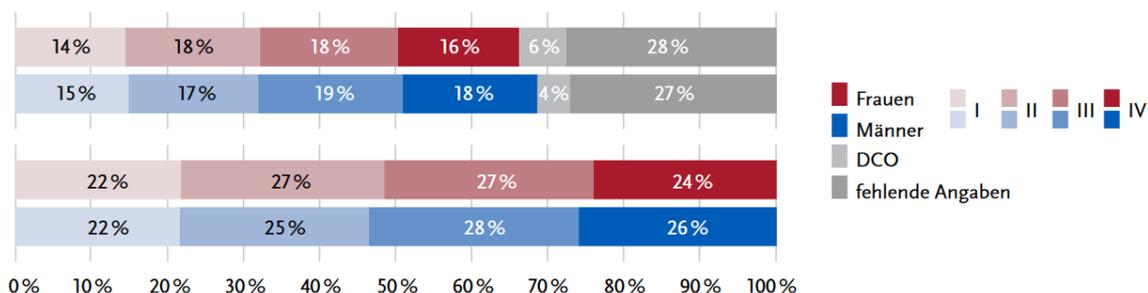


Abbildung 3-6: Verteilung der Tumorstadien des Kolorektalkarzinoms bei Erstdiagnose

DCO: „Death Certificate Only“, Krebsfälle, die dem Krebsregister ausschließlich über Todesbescheinigungen bekannt wurden

Quelle: [8]

Erkrankungsrisiko für ein Kolorektalkarzinom nach Alter und Geschlecht

Neben Faktoren, die den Lebensstil betreffen, ist insbesondere das Alter ein entscheidender Faktor. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Erkrankungsalter von Patientinnen und Patienten mit Kolorektalkarzinom liegt bei 75 Jahren für Frauen bzw. 71 Jahren für Männer [8]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, ist nicht geschlechtsunabhängig. Männer sind mit einem Lebenszeitrisko von 6,6 % (ca. 1 von 15) insgesamt etwas häufiger betroffen als Frauen mit 5,4 % (ca. 1 von 19) [8].

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C18 – C20, Deutschland 2019 – 2020
je 100.000

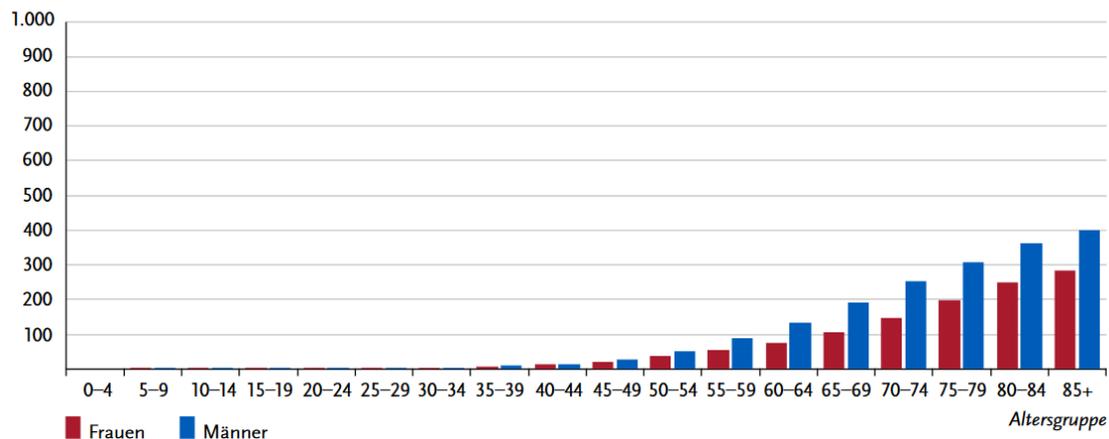


Abbildung 3-7: Altersspezifische Neuerkrankungsraten bei Kolorektalkarzinom nach Geschlecht im Datenjahr 2019-2020

Quelle: [8]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|--|--|--|
| Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab | 432 – 1.061 | 379 – 931 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu

begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Bei der Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Dossier handelt es sich um die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen [92].

Die Berechnung der Anzahl an Patient:innen in der genannten Zielpopulation folgt grundsätzlich dem Vorgehen im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom vom 16. September 2021 (Vorgangsnummer D-653) [89, 93, 94], wurde nach Möglichkeit jedoch aktualisiert und verfeinert. Im Beschluss zum Verfahren D-653 zu Pembrolizumab wird die Spanne für die Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation mit insgesamt 370 – 955 angegeben [89, S. 8].

Dabei erfolgt die Berechnung in vier Schritten:

1. Anzahl der Patient:innen mit Kolorektalkarzinom
2. Anzahl der Patient:innen mit Stadium IV bei Diagnose und nach Progression
3. Anzahl der Patient:innen mit dMMR/MSI-H
4. Anzahl der Patient:innen in der GKV

Schritt 1: Anzahl der Patient:innen mit Kolorektalkarzinom

Zur Bestimmung der Anzahl der Patient:innen mit Kolorektalkarzinom wird der letzte Stand der Inzidenz der Erkrankung (ICD-10 Codes C18–C20) auf Grundlage der ZfKD-Daten angewendet. Laut ZfKD erkrankten im Jahr 2022 insgesamt **54.610 Personen** in Deutschland am Kolorektalkarzinom [5, S. 1] (s. Angaben in Tabelle 3-5). Diese Zahl bildet die Grundlage der folgenden Rechenschritte.

Schritt 2. Anzahl der Patient:innen mit Stadium IV bei Diagnose und nach Progression

Für die Berechnung der Anzahl der Patient:innen mit Stadium IV ist zwischen der Anzahl der Patient:innen mit Erstdiagnose im Stadium IV (Schritt 2a) und der Anzahl der Patient:innen mit Erstdiagnose im Stadium I, II oder III, die eine Progression in das Stadium IV erleiden (Schritt 2b), zu unterscheiden.

Zur Berechnung von Schritt 2a wurde ein Vorgehen analog zur Datengrundlage zum Beschluss von Pembrolizumab, (D-653, Berechnung angelehnt an Nutzendossier von Encorafenib,

Vorgangsnummer 2020-07-01-D-551 [95, S. 55]). Die Berechnung basiert auf öffentlich zugänglichen Daten verschiedener Landeskrebsregister. Bei der Prüfung des aktuellen Stands der Daten fielen jedoch verschiedene Aspekte auf, die zu Unsicherheiten und möglichen Verzerrungen führen. So wurden beispielsweise in zwei Registern die Anteile der Stadien für Frauen und Männer separat angegeben [96, S. 21, 97, S. 52]. Im Bremer Register wurden auch Patient:innen in einem UICC-Stadium 0 berichtet [96, S. 21]. Zusätzlich wurden in zwei Registern auch Patient:innen mit ICD-10 C21 (Analkarzinom) in die Auswertung mit eingeschlossen [97, S. 52, 98, S. 49]. Zudem variiert der Anteil von Patient:innen mit unbekanntem UICC-Stadium zwischen den einzelnen Krebsregistern mitunter stark.

In Anbetracht der genannten Unsicherheiten wird daher anstelle des Vorgehens analog zum Nutzendossier zu Encorafenib – auf Basis der Landeskrebsregister – auf den letzten Stand der Verteilung der UICC-Stadien gemäß dem Bericht „*Krebs in Deutschland*“ des ZfKD zurückgegriffen [8, S. 40] (s. Abbildung 3-6). Dieser wird für das vorliegende Dossier als Grundlage für die weiteren Berechnungen des darin berichteten durchschnittlichen Anteils an Patient:innen mit Kolorektalkarzinom im Stadium IV verwendet. Für die untere Spanne werden dabei Patient:innen mit unbekanntem Stadium separat berücksichtigt, womit sich ein Anteil mit gesichertem Stadium IV von durchschnittlich 17 % ergibt (16 % bei Frauen und 18 % bei Männern, s. Abbildung 3-6). Für die Berechnung der oberen Spanne der Patient:innen mit Kolorektalkarzinom im Stadium IV wurde der Anteil ohne Berücksichtigung von Patient:innen mit unbekanntem Stadium verwendet. Dieser betrug durchschnittlich 25 % (24 % bei Frauen und 26 % bei Männern, s. Abbildung 3-6). Gemäß den Berechnungen wird ein neu diagnostiziertes Kolorektalkarzinom im Stadium IV bei mindestens **17 %** und höchstens **25 %** der Patient:innen angenommen.

Als Zwischenschritt zur Berechnung von Schritt 2b wurden – analog zum Vorgehen von Schritt 2a – auch die Anteile der Patient:innen mit Kolorektalkarzinom in den Stadien I, II und III ermittelt. Dazu wurde ebenfalls auf Basis des ZfKD-Berichts „*Krebs in Deutschland*“ der durchschnittliche Anteil der Stadien I, II und III mit Berücksichtigung der Patient:innen mit unbekanntem Stadium (**50,5 %** - 50 % bei Frauen und 51 % bei Männern) als Grundlage für die untere Spanne verwendet und der durchschnittliche Anteil ohne Berücksichtigung der Patient:innen mit unbekanntem Stadium (**75 %** - 76 % bei Frauen und 74 % bei Männern) als Grundlage für die obere Spanne verwendet ([8, S. 42], s. Abbildung 3-6).

Zur Bestimmung der Häufigkeit der Metastasenbildung beim Kolorektalkarzinom wurden aktuelle Angaben des Tumorregisters München, des Krebsregisters Chemnitz-Zwickau und des Landeskrebsregisters Rheinland-Pfalz berücksichtigt [29-31]. Gemäß den Angaben in den genannten Registern treten jährlich bei durchschnittlich **18,43 %** der Patient:innen mit Kolorektalkarzinom in den Stadien I, II und III Metastasen auf, so dass die Erkrankung dieser Patient:innen ins Stadium IV fortschreitet (s. Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Häufigkeit von Metastasen beim Kolorektalkarzinom nach deutschen Krebsregistern

| Quelle | Diagnosejahre | ICD-10-Code | Anteil Metastasen kolorektal (%) |
|---|---------------|-------------|----------------------------------|
| Tumorregister München [30, S. 13] | 1998–2020 | C18-C20 | 14,0 ^A |
| Krebsregister Chemnitz-Zwickau [31, S. 9] | 2011–2016 | C18, C19-20 | 19,8 ^B |
| Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz [29, S. 70] | 2019–20 | C18-C20 | 21,5 ^C |
| Mittelwert | | | 18,43 |

A: 6.548 Patient:innen mit Metastasen als erstem Progressionsereignis von 46.857 beobachteten Patient:innen mit M0 zu Beginn der Beobachtung.

B: Angaben für ICD-10 C18 (18,8 %) und C19,C20 (21,6 %) sind getrennt. Ein gewichteter Mittelwert wurde auf Basis aller Patient:innen mit C18 (4.096) bzw. C19,C20 (2.125) berechnet und ist hier angegeben.

C: Angaben für 2019 (20 %) und 2020 (23 %) sind getrennt aufgeführt. Der ungewichtete Mittelwert wurde berechnet und ist hier angegeben.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Informationen wurde berechnet, dass jährlich **zwischen 14.369 und 21.201 Personen** in Deutschland ein Kolorektalkarzinom im Stadium IV erleiden – entweder bei erstmaliger Diagnose der Erkrankung oder nach Krankheitsprogression durch Metastasenbildung (siehe Tabelle 3-9).

Schritt 3: Anzahl der Patient:innen mit dMMR/MSI-H

Analog zum Vorgehen im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab (D-653) wurde der Anteil der Patient:innen mit dMMR oder MSI-H anhand von Angaben in der Sekundärliteratur bestimmt (s. Tabelle 3-8). Zusätzlich zu den Quellen, die der Berechnung im Nutzendossier von Pembrolizumab zugrunde liegen [46-49, 51], wurde eine orientierende Literatursuche nach neuen Quellen durchgeführt. Dabei konnten vier relevante Publikationen identifiziert werden, die zeitlich nach dem Nutzendossier von Pembrolizumab veröffentlicht wurden (s. Tabelle 3-8). Drei der vier neuen Publikationen bestätigen weitestgehend die früheren Angaben zur Häufigkeit von dMMR/MSI-H beim metastasierten Kolorektalkarzinom von 3 % bis 5 % [50, 99, 100]. Die verbleibende Publikation, in der die Häufigkeit von dMMR/MSI-H beim metastasierten Kolorektalkarzinom anhand einer Datenbankanalyse der US National Cancer Database berechnet wurde, ermittelte einen leicht höheren Anteil von 7,3 % [101].

Da diese neueren Publikationen bis auf eine Ausnahme die früheren Angaben stützen, wird aufgrund der Verfahrenskonsistenz in Bezug auf vorangegangene Beschlüsse der frühen Nutzenbewertung auf die im Nutzendossier zu Pembrolizumab ermittelte Spanne von **3 – 5 %**

zurückgegriffen und auf die vorangegangenen Berechnungsschritte angewendet. Gemäß den Berechnungen erkranken somit jährlich **432 – 1.061 Personen** in Deutschland an einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-8: Häufigkeit von dMMR/MSI-H beim metastasierten Kolorektalkarzinom

| Quelle | Publikationsjahr | Berichteter Anteil metastasiertes Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR (%) |
|--|------------------|--|
| Ali et al.: MSI-high and MSI-stable colorectal carcinomas (CRC): A comprehensive genomic profiling (CGP) study; Journal of Clinical Oncology [46, S. 1] * | 2018 | 5 |
| Stein & Folprecht: Immunotherapy of Colon Cancer; Oncol Res Treat [51, S. 283] * | 2018 | 5 |
| Lichtenstern et al.: Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer; Cells [49, S. 3] * | 2020 | 4 |
| Kim et al.: Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer (mCRC); AACR Annual Meeting [48, S. 1] * | 2016 | 3,6 |
| Franke et al.: Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches; JNCI [47, S. 1136] * | 2019 | 3 – 5 |
| Woischke et al.: Molekularpathologie kolorektaler Karzinome; Die Pathologie [99, S. 283] | 2023 | 4 – 5 |
| Mulet-Margalef et al.: Challenges and Therapeutic Opportunities in the dMMR/MSI-H Colorectal Cancer Landscape; Cancers [50, S. 2/7] | 2023 | 4 – 5 |
| Garcia-Carbonero et al.: Real-world study on microsatellite instability and mismatch repair deficiency testing patterns among patients with metastatic colorectal cancer in Spain; Clinical and Translational Oncology [100, S. 868] | 2024 | 5,7 |
| Gutierrez et al.: The Prevalence and Prognosis of Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Colorectal Adenocarcinomas in the United States; JCO Precision Oncology [101, S. 1/3] | 2023 | 7,3 |
| * Zuvor berücksichtigt im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab vom 16. September 2021 (Vorgangsnummer D-653) [89, 93, 94] | | |

Schritt 4: Anzahl der Patient:innen in der GKV

Zur Berechnung Zielpopulation innerhalb der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurde von einem Anteil von **87,70 %** der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Dieser Wert basiert auf 74.256.932 Mitgliedern der GKV im Jahr 2023 bei einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 84.669.326 Menschen im gleichen Jahr [102, S. 6, 103, S. 1].

Gemäß den Berechnungen erkranken jährlich **379 – 931 GKV-Patient:innen** an einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H (siehe Tabelle 3-9, [104]). Dies stellt eine geringfügig engere Spanne gegenüber der Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation dar, die im Beschluss D-653 zu Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet angegeben wurden (370 – 955) [89, S. 8].

Tabelle 3-9: Zusammenfassung der Berechnung von Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

| Eigenschaften der Patientenpopulation | Anteil [%] | | Anzahl Patient:innen | |
|---|---------------|--------------|----------------------|--------------|
| | Untere Spanne | Obere Spanne | Untere Spanne | Obere Spanne |
| Schritt 1: Patient:innen mit Kolorektalkarzinom (ICD-10: C18 – C20) | - | | 54.610 | |
| Schritt 2: Patient:innen mit Stadium IV (gesamt) (Schritt 2a + 2b.2) | | | 14.369 | 21.201 |
| Schritt 2a: Patient:innen mit Stadium IV bei Diagnose | 17 | 25 | 9.284 | 13.653 |
| Schritt 2b.1: Patient:innen mit Stadium I, II oder III | 50,5 | 75 | | |
| Schritt 2b.2: Patient:innen aus Schritt 2b.1 mit Progression durch Metastasenbildung | 9,31 * | 13,82 * | 5.085 | 7.548 |
| Schritt 3: Patient:innen mit dMMR/MSI-H | 3 | 5 | 432 | 1.061 |
| Schritt 4: GKV-Patient:innen in der Zielpopulation | 87,70 | | 379 | 931 |
| Die Herleitung der entsprechenden Annahmen ist in den vorangehenden Absätzen beschrieben. Die Zwischenergebnisse der einzelnen Rechenschritte wurden konsequent aufgerundet. | | | | |
| * Die angegebenen Werte berechnen sich aus 18,43 % (Häufigkeit von Metastasierung beim Kolorektalkarzinom) der unter 2b.1 angegebenen Werte. | | | | |
| dMMR: defizientes Mismatch-Reparatursystem; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: <i>International Classification of Diseases Version 10</i> ; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität | | | | |

Angaben zur Unsicherheit

Die Anzahl an Patient:innen mit Stadium IV bei Diagnose (Schritt 2a) basiert auf Angaben des ZfKD. Zu welchem Grad sämtliche Patient:innen der Zielpopulation im Berichtsjahr erfasst

wurden, kann nicht präzise eingeschätzt werden. Der berichtete Anteil von Patient:innen mit unbekanntem Stadium ist hoch. Die Aussagekraft zum Anteil von Patient:innen mit Stadium IV ist daher mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, die jedoch durch die verwendete Spanne adressiert wird.

Zur Anzahl der Patient:innen mit Stadium I, II oder III und Progression durch Metastasenbildung (Schritt 2b) ist hinzuzufügen, dass nur wenige aktuelle, hochwertige Quellen zur Epidemiologie der Metastasenbildung beim Kolorektalkarzinom in Deutschland vorliegen, welche eine präzisere Einschätzung der Häufigkeit ermöglichen könnten. Gleiches gilt für die Häufigkeit vom metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H. Die verfügbaren internationalen Quellen stellen die bestmögliche Annäherung dar. Unsicherheiten wurden durch die Angabe der Spanne adressiert.

Insgesamt stellen die hier berichteten Angaben auf Basis der verfügbaren Quellen eine Annäherung an die erwartbare Anzahl von Patient:innen in der Zielpopulation in Deutschland dar, sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es gibt keine historischen Daten von hohem Evidenzgrad, anhand derer sich Trends zur Entwicklung der Anzahl an Patient:innen ableiten lassen, auf die sich die Rechenschritte 2 bis 4 zur Herleitung der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation beziehen (s. Tabelle 3-9). Es liegen jedoch historische Daten und Prognosen von hohem Evidenzgrad für die Inzidenz des Kolorektalkarzinoms (Rechenschritt 1) vor. Im Folgenden wird daher die Änderung der Inzidenz des Kolorektalkarzinoms als wesentliches Maß für eine Prognose der Änderungen in der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation angenommen. Die ermittelten Faktoren der Rechenschritte 2 bis 4, die in Tabelle 3-9 aufgeführt sind, werden anschließend ohne Änderungen auf die Inzidenzzahlen angewendet.

Das ZfKD verfügt über Informationen zur Inzidenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10: ICD-10: C18 – C20) für die Jahre 2013 bis 2022 [105]. Anhand dieser Daten lässt sich mittels einer linearen Regression ein Trend der bisherigen zeitlichen Entwicklung ableiten, um die Entwicklung für die nächsten 5 Jahre, also bis ins Jahr 2030 abzuschätzen (s. Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prognose der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation bis 2030

| Jahr | Schritt 1: Patient:innen mit Kolorektalkarzinom (ICD-10: C18 – C20) | | | Schritt 4: GKV-Patient:innen in der Zielpopulation, Faktor: 87,28 % | |
|--|---|--------|--------|---|--------------|
| | Frauen | Männer | Gesamt | Untere Spanne | Obere Spanne |
| | ZfKD-Daten (Stand 2022) | | | | |
| 2013 | 28.069 | 34.134 | 62.203 | 432 | 1.060 |
| 2014 | 27.774 | 33.548 | 61.322 | 426 | 1.045 |
| 2015 | 27.469 | 33.727 | 61.196 | 425 | 1.042 |
| 2016 | 26.878 | 33.146 | 60.024 | 416 | 1.023 |
| 2017 | 27.963 | 33.649 | 61.612 | 428 | 1.049 |
| 2018 | 27.905 | 34.619 | 62.524 | 434 | 1.065 |
| 2019 | 27.495 | 34.456 | 61.951 | 429 | 1.056 |
| 2020 | 24.839 | 31.205 | 56.044 | 389 | 955 |
| 2021 | 25.387 | 31.098 | 56.485 | 392 | 963 |
| 2022 | 24.654 | 29.956 | 54.610 | 379 | 931 |
| Extrapolation basierend auf ZfKD-Daten | | | | | |
| 2023 | 24.882 | 30.785 | 55.667 | 386 | 949 |
| 2024 | 24.526 | 30.407 | 54.933 | 381 | 936 |
| 2025 | 24.169 | 30.028 | 54.197 | 376 | 924 |
| 2026 | 23.813 | 29.650 | 53.463 | 371 | 911 |
| 2027 | 23.457 | 29.271 | 52.728 | 366 | 899 |
| 2028 | 23.100 | 28.892 | 51.992 | 361 | 886 |
| 2029 | 22.744 | 28.514 | 51.258 | 356 | 873 |
| 2030 | 22.388 | 28.135 | 50.523 | 350 | 861 |

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: *International Classification of Diseases*; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Die lineare Regression für die Inzidenz des Kolorektalkarzinoms in Deutschland folgt der Formel:

- Bei Frauen:

$$y = -356,37x + 745819,16 \text{ mit } R^2 = 0,6351$$

y: Schätzer der Erkrankungsrate

x: Jahr

- Bei Männern:

$$y = -378,6x + 796693,7 \text{ mit } R^2 = 0,5056$$

R²: Bestimmtheitsmaß

Das Bestimmtheitsmaß R^2 beschreibt die Güte der linearen Regression und kann Werte zwischen 0 und maximal 1,0 annehmen. Das R^2 der Regression für die Inzidenz des Kolorektalkarzinoms in Deutschland beträgt 0,64 für Frauen bzw. 0,51 für Männer.

Insgesamt deutet sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein Rückgang der Neuerkrankungen in den vergangenen Jahren an, der sich unter Annahme der linearen Regression bis ins Jahr 2030 fortsetzen wird (s. Abbildung 3-8).

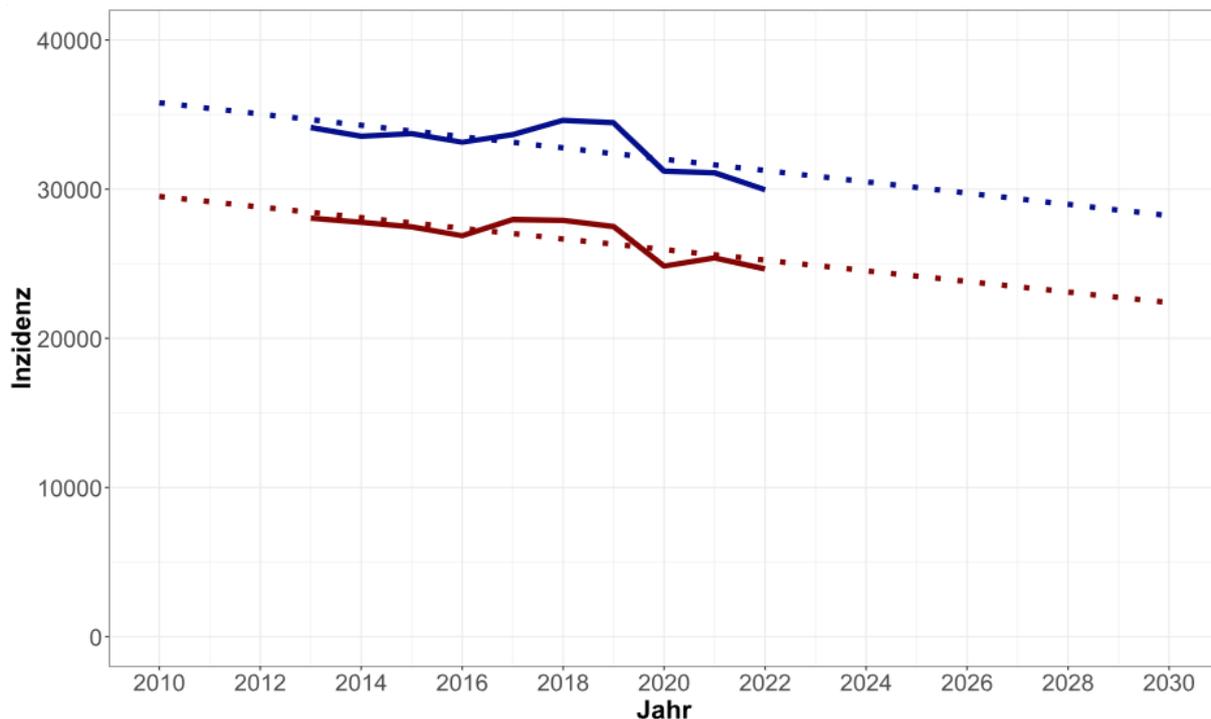


Abbildung 3-8: Prognose der Inzidenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10: C18-C20) in Deutschland bis 2030

Durchgezogene Linie: Inzidenz des Kolorektalkarzinoms auf Basis der ZfKD-Daten; Gepunktete Linie: Prognose der Inzidenz des Kolorektalkarzinoms auf Basis der linearen Regression; Blau: Inzidenz des Kolorektalkarzinoms bei Männern; Rot: Inzidenz des Kolorektalkarzinoms bei Frauen

Unter Anwendung der Faktoren der Rechenschritte 2 bis 4 aus Tabelle 3-9 ist entsprechend davon auszugehen, dass die Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation bis ins Jahr 2030 ebenfalls sinken wird (s. Tabelle 3-10 und Abbildung 3-9).

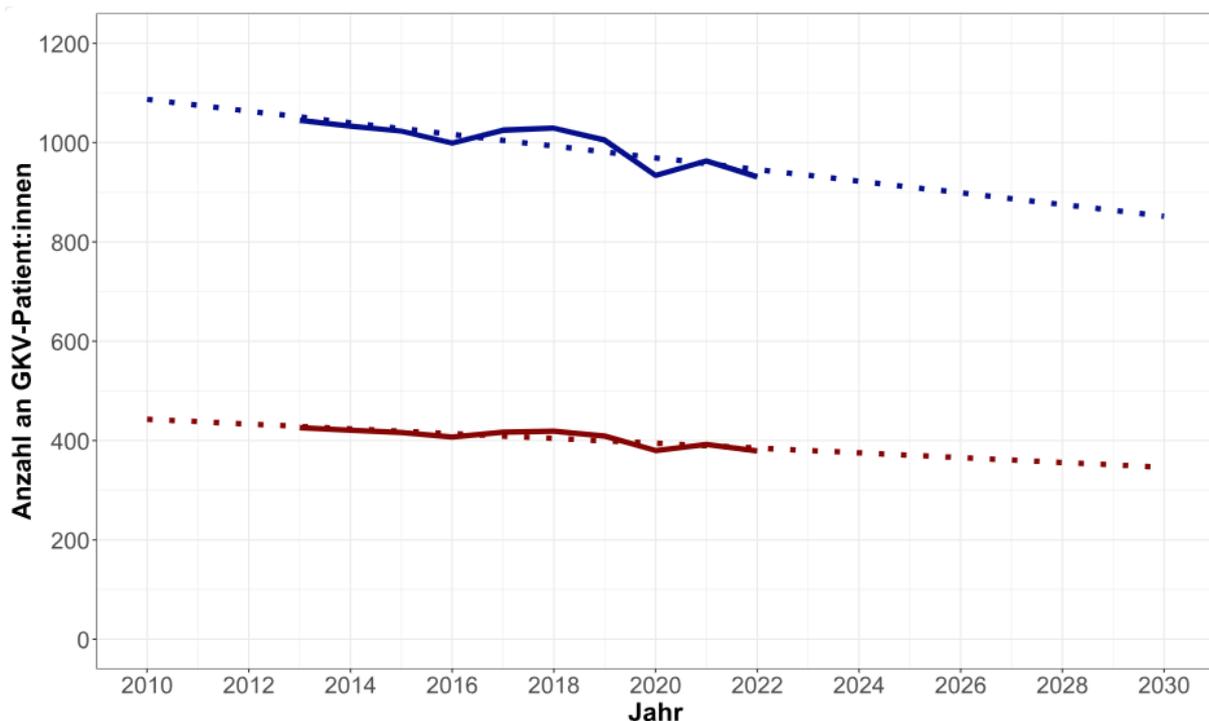


Abbildung 3-9: Prognose der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Durchgezogene Linie: Anzahl der GKV-Patient:innen auf Basis der ZfKD-Daten; Gepunktete Linie: Prognose der Anzahl der GKV-Patient:innen auf Basis der linearen Regression; Blau: Obere Spanne der Anzahl der GKV-Patient:innen; Rot: Untere Spanne der Anzahl der GKV-Patient:innen

Entsprechend der Prognose kann man von einer abnehmenden Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation bis zum Jahr 2030 ausgehen. Eine mögliche Erklärung für den prognostizierten Rückgang der Erkrankung ist die Verbesserung der Krankheitsvorsorge durch frühzeitig durchgeführte Untersuchungen und eine gesündere Lebensführung.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|---------------------------|---------------------------------|
| Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei Erwachsenen | Zusatznutzen nicht belegt | 379 – 931 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist zugelassen für die Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H bei Erwachsenen. Es bestehen keine weiteren Einschränkungen, so dass das Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation gilt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in Modul 4 Z erläutert. Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ist Abschnitt 3.2.4 zu entnehmen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Beschreibung der Erkrankung wurde anhand von Primärliteratur, krankheitsspezifischen Reviews und deutschen sowie internationalen Leitlinien verfasst. Dafür wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Die epidemiologischen Betrachtungen in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 erfolgten auf Basis der Registerdaten des Robert Koch-Instituts sowie anhand der öffentlichen Daten weiterer, referenzierter Krebsregister. Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte analog zu Berechnungen in früheren Nutzendossiers zu Pembrolizumab und Encorafenib. Zudem wurden sowohl Primärliteratur als auch Reviews gesichtet. Eine orientierende Literatursuche wurde mithilfe der Literaturdatenbank PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) durchgeführt. Die Angaben zur Anzahl der GKV-Mitglieder stammen vom Bundesministerium für Gesundheit und wurden mit statistischen Angaben zur Bevölkerung in Deutschland vom Statistischen Bundesamt verknüpft.

Alle genutzten Quellen sind an den jeweiligen Stellen referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2025): Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2025): Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
3. Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) (2023): Darmkrebs (kolorektales Karzinom). [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/index.php>.
4. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) (2020): Was ist Darmkrebs und wie häufig tritt er auf? [Zugriff: 21.10.2024]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/darmkrebs/definition-und-haeufigkeit.html>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2024): Krebsarten: Darmkrebs, ICD-10 C18-C20. [Zugriff: 19.03.2025]. URL:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html.
6. Keum N, Giovannucci E (2019): Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; 16(12):713-32.
 7. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. (2024): Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*; 74(3):229-63.
 8. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2024): Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf.
 9. Robert Koch-Institut (2010): Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. [Zugriff: 12.06.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile.
 10. Cardoso R, Zhu A, Guo F, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H (2021): Inzidenz und Mortalität proximaler und distaler kolorektaler Karzinome in Deutschland. *Dtsch Arztebl International*; 118(16):281-7.
 11. Tanaka LF, Hechenbichler Figueroa S, Popova V, Klug SJ, Buttmann-Schweiger N (2023): Steigende Inzidenz des früh auftretenden Kolorektalkarzinoms. *Dtsch Arztebl International*; 120(5):59-64.
 12. PDQ® Cancer Genetics Editorial Board (2024): Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®) – Health Professional Version. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq>.
 13. Müller M-F (2013): Die Glutathionperoxidase 2 – Physiologische Funktion und Rolle in der Azoxymethan-induzierten Colonkanzerogenese (Dissertation). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://publishup.uni-potsdam.de/opus4-ubp/frontdoor/deliver/index/docId/6469/file/mueller_diss.pdf.
 14. Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJ, Lightfoot TJ, Coxhead J, et al. (2002): Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53--alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 99(14):9433-8.
 15. Mehlen P, Fearon ER (2004): Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. *J Clin Oncol*; 22(16):3420-8.
 16. Kambara T, Simms LA, Whitehall VL, Spring KJ, Wynter CV, Walsh MD, et al. (2004): BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut*; 53(8):1137-44.
 17. Liu C, Walker NI, Leggett BA, Whitehall VLJ, Bettington ML, Rosty C (2017): Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Modern Pathology*; 30(12):1728-38.
 18. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2018): Continuous Update Project Expert Report 2018: Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Colorectal-cancer-report.pdf>.

19. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G, et al. (2020): Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*; 115(12):1940-9.
20. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, et al. (2015): Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med*; 17(9):702-12.
21. Gryfe R (2009): Inherited colorectal cancer syndromes. *Clin Colon Rectal Surg*; 22(4):198-208.
22. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. (2019): Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 30(10):1558-71.
23. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle Adl, Rüschoff J, et al. (2004): Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*; 96(4):261-8.
24. Weismüller TJ, Lankisch TO, Voigtländer T (2015): Kolonkarzinom und Gallengangskarzinom bei primär sklerosierender Cholangitis. *Der Gastroenterologe*; 10(1):26-31.
25. Stiefelhagen P (2021): Kolonkarzinom: Bei Diabetikern häufiger und früher. *MMW - Fortschritte der Medizin*; 163(6):14-5.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme – oKFE-RL. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/104/>.
27. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) (2017): Diagnose von Darmkrebs. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/darmkrebs/diagnose.html>.
28. Wittekind C (2017): Kolon und Rektum. In: Wittekind C: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 97-102.
29. Krebsregister Rheinland-Pfalz (2022): Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/23. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2023/KRB2_022_Webversion_01.pdf.
30. Tumorregister München (2022): ICD-10 C18-C20: Darmtumor - Survival. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>.
31. Tumorzentrum Zwickau (2022): EB Chemnitz-Zwickau (Westsachsen) - Kolorektale Karzinome C18-C20. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: http://tumorzentrum-zwickau.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c18-20_c-z.pdf.
32. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS (2015): Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol*; 21(41):11767-76.
33. Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) (2017): Rechts- und linksseitiger Darmkrebs: Unterschiedlich behandeln? - "Sidedness" beim kolorektalen Karzinom relevant. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2017/fk6-rechts-versus-linksseitiger-darmkrebs.php>.
34. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y (2016): The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*; 20(3):648-55.

35. Siegmund-Schultze N (2017): Kolorektale Karzinome: Die Lage des Primarius zählt. *Dtsch Arztebl International*; 114(5):20-2.
36. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y (2018): Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res*; 11(4):264-73.
37. Maus MK, Hanna DL, Stephens CL, Astrow SH, Yang D, Grimminger PP, et al. (2015): Distinct gene expression profiles of proximal and distal colorectal cancer: implications for cytotoxic and targeted therapy. *Pharmacogenomics J*; 15(4):354-62.
38. Kocarnik JM, Shiovitz S, Phipps AI (2015): Molecular phenotypes of colorectal cancer and potential clinical applications. *Gastroenterol Rep (Oxf)*; 3(4):269-76.
39. Bogaert J, Prenen H (2014): Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol*; 27(1):9-14.
40. Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA (2015): Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*; 16(7):30.
41. Richman S (2015): Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol*; 47(4):1189-202.
42. Lee V, Murphy A, Le DT, Diaz LA, Jr. (2016): Mismatch Repair Deficiency and Response to Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist*; 21(10):1200-11.
43. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. (2015): PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine*; 372(26):2509-20.
44. Schumacher TN, Schreiber RD (2015): Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*; 348(6230):69-74.
45. Bristol Myers Squibb (BMS) (2024): Mikrosatelliteninstabilität (MSI). [Zugriff: 21.08.2024]. URL: <https://www.bms-onkologie.de/praezisionsmedizin-mikrosatelliteninstabilitaet-msi-dmmr>.
46. Ali SM, Gay LM, Elvin JA, Vergilio J-A, Ramkissoon SH, Suh J, et al. (2018): MSI-high and MSI-stable colorectal carcinomas (CRC): A comprehensive genomic profiling (CGP) study. *Journal of Clinical Oncology*; 36(15_suppl):3574-.
47. Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, Parekh H, Lee JJ, Overman MJ, et al. (2019): Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. *J Natl Cancer Inst*; 111(11):1131-41.
48. KIM JH, Kim C-g, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Kim JH, et al. (2016): Abstract 808: Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer (mCRC). *Cancer Research*; 76(14_Supplement):808-.
49. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalpour S, Karin M (2020): Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells*; 9(3)
50. Mulet-Margalef N, Linares J, Badia-Ramentol J, Jimeno M, Sanz Monte C, Manzano Mozo JL, et al. (2023): Challenges and Therapeutic Opportunities in the dMMR/MSI-H Colorectal Cancer Landscape. *Cancers (Basel)*; 15(4)
51. Stein A, Folprecht G (2018): Immunotherapy of Colon Cancer. *Oncol Res Treat*; 41(5):282-5.
52. England Mv, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG (2011): Colorectal Cancer Epigenetics: Complex Simplicity. *Journal of Clinical Oncology*; 29(10):1382-91.
53. Whiffin N, Hosking FJ, Farrington SM, Palles C, Dobbins SE, Zgaga L, et al. (2014): Identification of susceptibility loci for colorectal cancer in a genome-wide meta-analysis. *Human Molecular Genetics*; 23(17):4729-37.

54. Huret JL, Ahmad M, Arsaban M, Bernheim A, Cigna J, Desangles F, et al. (2013): Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology in 2013. *Nucleic acids research*; 41(Database issue):D920-4.
55. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ (2016): Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Archiv*; 469(2):125-34.
56. Boland CR, Goel A (2010): Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*; 138(6):2073-87.e3.
57. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, Takahashi A, Arai Y, Yamada M, et al. (2017): Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Research*; 37(1):239-47.
58. O'Kane GM, Ryan É, McVeigh TP, Creavin B, Hyland JM, O'Donoghue DP, et al. (2017): Screening for mismatch repair deficiency in colorectal cancer: data from three academic medical centers. *Cancer Medicine*; 6(6):1465-72.
59. Jass JR (2007): Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*; 50(1):113-30.
60. Aasebø K, Dragomir A, Sundström M, Mezheyeuski A, Edqvist PH, Eide GE, et al. (2019): Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med*; 8(7):3623-35.
61. Rüschoff J, Schildhaus H-U, Rüschoff JH, Jöhrens K, Bocker-Edmonston T, Dietmaier W, et al. (2023): Testung auf Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliteninstabilität. *Die Pathologie*; 44(5):301-10.
62. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Stand: 03.06.2025 [Zugriff: URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>].
63. Rüschoff J, Baretton G, Bläker H, Dietmaier W, Dietel M, Hartmann A, et al. (2021): MSI-Testung. *Der Pathologe*; 42(4):414-23.
64. Dietmaier W, Büttner R, Rüschoff J (2019): Mikrosatelliteninstabilität. *Der Pathologe*; 40(3):313-27.
65. Fishel R (2015): Mismatch repair. *J Biol Chem*; 290(44):26395-403.
66. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. (2019): ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Annals of Oncology*; 30(8):1232-43.
67. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. (2005): Screening for the Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *New England Journal of Medicine*; 352(18):1851-60.
68. Kheirelseid EAH, Miller N, Chang KH, Curran C, Hennessey E, Sheehan M, et al. (2013): Mismatch repair protein expression in colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*; 4(4):397-408.
69. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, Hafez MJ, Bacher J, Berg KD, et al. (2006): Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn*; 8(3):305-11.
70. Smithgall MC, Remotti H, Hsiao SJ, Mansukhani M, Liu-Jarin X, Fernandes H (2022): Investigation of discrepant mismatch repair immunohistochemistry and microsatellite instability polymerase chain reaction test results for gynecologic cancers using next-generation sequencing. *Hum Pathol*; 119:41-50.

71. Bartley AN, Mills AM, Konnick E, Overman M, Ventura CB, Souter L, et al. (2022): Mismatch Repair and Microsatellite Instability Testing for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the Association for Molecular Pathology and Fight Colorectal Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*; 146(10):1194-210.
72. Jaffrelot M, Farés N, Brunac AC, Laurenty AP, Danjoux M, Grand D, et al. (2022): An unusual phenotype occurs in 15% of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes. *Modern Pathology*; 35(3):427-37.
73. Ogino S, Goel A (2008): Molecular Classification and Correlates in Colorectal Cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*; 10(1):13-27.
74. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, et al. (2015): The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*; 21(11):1350-6.
75. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. (2021): Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*; 19(3):329-59.
76. Mohan HM, Ryan E, Balasubramanian I, Kennelly R, Geraghty R, Sclafani F, et al. (2016): Microsatellite instability is associated with reduced disease specific survival in stage III colon cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*; 42(11):1680-6.
77. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan T, Smith C, Cheadle J, Fisher D, et al. (2014): Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies. *Clinical Cancer Research*; 20(20):5322-30.
78. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. (2016): ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*; 27(8):1386-422.
79. Ryan E, Sheahan K, Creavin B, Mohan HM, Winter DC (2017): The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*; 116:38-57.
80. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. (2023): Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 34(1):10-32.
81. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, 3rd, Cercek A, Cho M, et al. (2023): Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*; 41(3):678-700.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D-838; D-839; D-840; D-841; D-842) [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-862/2022-12-05_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-838.pdf.
83. Chen W, Swanson BJ, Frankel WL (2017): Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagnostic Pathology*; 12(1):24.
84. Shaikh R, Bhattacharya S, Prajapati BG (2024): Microsatellite instability: A potential game-changer in colorectal cancer diagnosis and treatment. *Results in Chemistry*; 7:101461.
85. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. (2017): Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite

- instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*; 18(9):1182-91.
86. Oliveira AF, Bretes L, Furtado I (2019): Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Front Oncol*; 9:396.
87. Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, et al. (2019): Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*; 17:661-74.
88. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB (2017): Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*; 22(4):470-9.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie). [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5018/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_BAnz.pdf.
90. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. (2018): Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 36(8):773-9.
91. Thierry André (2024): 2024 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium: CheckMate-8HW - First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Improves PFS Versus Chemotherapy in MSI-H/dMMR mCRC. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://dailynews.ascopubs.org/do/checkmate-8hw-first-line-nivolumab-plus-ipilimumab-improves-pfs-versus-chemotherapy-msi>.
92. Bristol Myers Squibb (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7843/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_TrG.pdf.
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1144: Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4607/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-653.pdf.
95. Pierre Fabre Pharma GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Encorafenib (Braftovi®) - Modul 3 A. [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3820/2020-06-30_Modul3A_Encorafenib.pdf.
96. Bremer Krebsregister (2016): Jahresbericht 2016 des Bremer Krebsregisters. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/files/15/Jahresberichte/83/Jahresbericht-2016.pdf>.

97. Krebsregister Schleswig-Holstein (2021): Krebs in Schleswig-Holstein: Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/download/1792/?tmstv=1715705685>.
98. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (2017): Krebs in Hessen 2017: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2017.pdf.
99. Woischke C, Michl M, Neumann J (2023): Molekularpathologie kolorektaler Karzinome. Die Pathologie; 44(5):279-86.
100. Garcia-Carbonero R, González Astorga B, Vidal Tocino R, Contreras Toledo D, Pericay C, Fernández Montes A, et al. (2024): Real-world study on microsatellite instability and mismatch repair deficiency testing patterns among patients with metastatic colorectal cancer in Spain. Clin Transl Oncol; 26(4):864-71.
101. Gutierrez C, Ogino S, Meyerhardt JA, Iorgulescu JB (2023): The Prevalence and Prognosis of Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Colorectal Adenocarcinomas in the United States. JCO Precis Oncol; 7:e2200179.
102. Bundesgesundheitsministerium Deutschland (2024): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
103. Statistisches Bundesamt Deutschland (2024): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2023 (Fortschreibung des Bevölkerungsstandes). [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
104. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2025): Excel-Modell zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet "Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei Erwachsenen" in der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (OPDIVO®).
105. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2024): Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland: Darm (C18-C20). [Zugriff: 29.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufel_form.html.

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 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-12: 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) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|--|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Nivolumab (OPDIVO®) + Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie], gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | | | |
| | | <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]</i> | | | |
| | | In Zyklen: 1 × alle 3 Wochen 240 mg Nivolumab, 4 Gaben über 12 Wochen | 4,0 | 1,0 | 4,0 |
| | | In Zyklen: 1 × alle 3 Wochen 1 mg/kg KG Ipilimumab, 4 Gaben über 12 Wochen | 4,0 | 1,0 | 4,0 |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | |
| | | In Zyklen: 1 × alle 2 Wochen 240 mg oder 1 × alle 4 Wochen 480 mg | Q2W: 20,1 oder Q4W: 10,0 | 1,0 | Q2W: 20,1 oder Q4W: 10,0 |
| | | 2. Therapiejahr | | | |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | |
| In Zyklen: 1 × alle 2 Wochen 240 mg oder 1 × alle 4 Wochen 480 mg | Q2W: 25,9 oder Q4W: 13 | 1,0 | Q2W: 25,9 oder Q4W: 13,0 | | |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|---|--|---|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | | | |
| | | In Zyklen: 1 × alle 3 Wochen 200 mg oder 1 × alle 6 Wochen 400 mg | Q3W: 17,4 oder Q6W: 8,7 | 1,0 | Q3W: 17,4 oder Q6W: 8,7 |
| | | Folgejahre | | | |
| | | In Zyklen: 1 × alle 3 Wochen 200 mg oder 1 × alle 6 Wochen 400 mg | Q3W: 17,4 oder Q6W: 8,7 | 1,0 | Q3W: 17,4 oder Q6W: 8,7 |
| <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>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; KG: Körpergewicht; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: dreiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus; Q6W: sechswöchentlicher Behandlungsmodus</p> | | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-12 stellt den Behandlungsmodus, die Anzahl an Behandlungen pro Patient:in pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen und die daraus resultierenden Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®), gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie [1, 2], sowie für die zVT Pembrolizumab (KEYTRUDA®) dar [3].

Die Therapie mit Nivolumab (OPDIVO®) ist gemäß Fachinformation auf maximal 24 Monate begrenzt [1]. Der Behandlungsmodus und die Kosten unterscheiden sich zwischen dem ersten und zweiten Therapiejahr für das zu bewertende Arzneimittel, daher erfolgt eine getrennte Darstellung des ersten und zweiten Therapiejahres.

Zu bewertendes Arzneimittel

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation ist Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®), gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie, zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR

oder MSI-H bei Erwachsenen indiziert. Die maximale Behandlungsdauer mit Nivolumab (OPDIVO®) beträgt dabei insgesamt 24 Monate [1].

1. Therapiejahr

Behandlungsmodus von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]

Initial wird Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) für 4 Zyklen à 3 Wochen als intravenöse Infusion an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus infundiert [1].

Entsprechend ergeben sich im ersten Therapiejahr 4 Behandlungstage für Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®).

Behandlungsmodus von Nivolumab als Monotherapie

In der sich anschließenden Monotherapiephase wird Nivolumab (OPDIVO®) basierend auf den Angaben in der Fachinformation entweder alle 2 Wochen (Q2W) in einer Dosierung von 240 mg oder alle 4 Wochen (Q4W) in einer Dosierung von 480 mg verabreicht [1]. Folglich ergibt sich pro Patient:in jeweils ein Behandlungstag mit Nivolumab (OPDIVO®) in einem zweiwöchigen oder vierwöchigen Zyklus. Die erste Gabe der Nivolumab-Monotherapie erfolgt bei beiden Behandlungsmodi jeweils drei Wochen nach der letzten Nivolumab-Kombinationsdosis, d. h. die Monotherapie beginnt direkt nach Abschluss des letzten Kombinationstherapie-Zyklus.

Die konkrete Anzahl der Behandlungstage in der Monotherapiephase im ersten Therapiejahr variiert je nach gewähltem Behandlungsmodus (Q2W oder Q4W). Nach 4 vorangegangenen, dreiwöchigen Kombinationstherapie-Zyklen können im ersten Therapiejahr noch 20,1 (= $[365 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}] / 14 \text{ Tage}$) zweiwöchige Monotherapie-Zyklen oder 10,0 (= $[365 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}] / 28 \text{ Tage}$) vierwöchige Monotherapie-Zyklen durchgeführt werden.

Da bei beiden Monotherapie-Behandlungsmodi jeweils ein Behandlungstag mit Nivolumab (OPDIVO®) pro Zyklus erfolgt, entspricht die hier hergeleitete Anzahl der Monotherapie-Zyklen im ersten Therapiejahr auch der Anzahl der Behandlungstage pro Patient:in im ersten Therapiejahr.

2. Therapiejahr

Behandlungsmodus von Nivolumab als Monotherapie

Im zweiten Therapiejahr wird die im ersten Therapiejahr begonnene Monotherapie mit Nivolumab (OPDIVO®) fortgeführt. Da die Therapiedauer von Nivolumab (OPDIVO®) auf maximal 24 Monate begrenzt ist, werden analog der bisherigen Vorgehensweise des G-BA nur diejenigen Zyklen dargestellt, die innerhalb dieses Zeitraumes vollständig abgeschlossen werden können [4]. Um die Anzahl der Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr zu ermitteln, wird in zwei Schritten vorgegangen: Im ersten Schritt wird die Anzahl der Monotherapie-Zyklen, die über 24 Monate ($\cong 730 \text{ Tage}$) insgesamt vollständig abgeschlossen

werden können, ermittelt. Im zweiten Schritt wird sodann die Anzahl der Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr bestimmt, indem von den über einen Zeitraum von 24 Monaten vollständig möglichen Monotherapie-Zyklen diejenigen, die bereits im ersten Therapiejahr stattgefunden haben, subtrahiert werden.

Die Anzahl an Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr richtet sich somit nach dem gewählten Behandlungsmodus für die Monotherapie (Q2W oder Q4W) im ersten Therapiejahr. Nach 4 vorangegangenen, dreiwöchigen initialen Zyklen als Kombinationstherapie im ersten Therapiejahr können über einen Zeitraum von zwei Jahren rein rechnerisch noch insgesamt 46,1 (= $[730 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}] / 14 \text{ Tage}$) zweiwöchige oder 23,1 (= $[730 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}] / 28 \text{ Tage}$) vierwöchige Monotherapie-Zyklen durchgeführt werden. Folglich können insgesamt 46 zweiwöchige oder 23 vierwöchige Monotherapie-Zyklen über einen Zeitraum von 24 Monaten vollständig abgeschlossen werden. Werden hiervon die im ersten Therapiejahr erfolgten Monotherapie-Zyklen subtrahiert, ergeben sich im zweiten Therapiejahr so schließlich 25,9 (= 46 Zyklen – 20,1 Zyklen) zweiwöchige Monotherapie-Zyklen oder 13,0 (= 23 Zyklen – 10,0 Zyklen) vierwöchige Monotherapie-Zyklen.

Da bei beiden Monotherapie-Behandlungsmodi jeweils ein Behandlungstag mit Nivolumab (OPDIVO®) pro Zyklus erfolgt, entspricht die hier hergeleitete Anzahl der Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr auch der Anzahl der Behandlungstage pro Patient:in im zweiten Therapiejahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Auf Basis der Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt. Die Patient:innen sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Eine maximale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben [3].

1. Therapiejahr und Folgejahre

Behandlungsmodus von Pembrolizumab

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wird als intravenöse Gabe einmal alle 3 Wochen (Q3W) oder einmal alle 6 Wochen (Q6W) verabreicht [3].

Bezogen auf ein Behandlungsjahr ergeben sich somit 17,4 Behandlungstage im dreiwöchigen Behandlungsmodus bzw. 8,7 Behandlungstage im sechswöchigen Behandlungsmodus.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als

zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) | |
|--|--|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Nivolumab (OPDIVO®) + Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie], gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | | | |
| | | <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]</i> | | | |
| | | 4,0 | 240 mg Nivolumab (≙ 2 DSF à 120 mg) | 960 mg (≙ 8 DSF à 120 mg) | |
| | | 4,0 | 1 mg/kg KG: 77,7 mg Ipilimumab ^A (≙ 2 DSF à 50 mg) | 400 mg (≙ 8 DSF à 50 mg) | |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | |
| | | Q2W: 20,1 oder Q4W: 10,0 | Q2W: 240 mg (≙ 2 DSF à 120 mg) oder Q4W: 480 mg (≙ 4 DSF à 120 mg) | Q2W: 4.824 mg (≙ 40,2 DSF à 120 mg) oder Q4W: 4.800 mg (≙ 40,0 DSF à 120 mg) | |
| | | 2. Therapiejahr | | | |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | |
| Q2W: 25,9 oder Q4W: 13,0 | Q2W: 240 mg (≙ 2 DSF à 120 mg) oder Q4W: 480 mg (≙ 4 DSF à 120 mg) | Q2W: 6.216 mg (≙ 51,8 DSF à 120 mg) oder Q4W: 6.240 mg (≙ 52,0 DSF à 120 mg) | | | |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | | |
| | | Q3W: 17,4 oder Q6W: 8,7 | Q3W: 200 mg (\cong 2 DSF à 100 mg) oder Q6W: 400 mg (\cong 4 DSF à 100 mg) | Q3W/Q6W: 3.480 mg (\cong 34,8 DSF à 100 mg) |
| | | Folgejahre | | |
| | | Q3W: 17,4 oder Q6W: 8,7 | Q3W: 200 mg (\cong 2 DSF à 100 mg) oder Q6W: 400 mg (\cong 4 DSF à 100 mg) | Q3W/Q6W: 3.480 mg (\cong 34,8 DSF à 100 mg) |
| <p>A: Der Verbrauch pro Gabe basiert auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg (Zugrundelegung der durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensus 2021 [5])</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; DSF: Durchstechflasche; KG: Körpergewicht; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: dreiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus; Q6W: sechswöchentlicher Behandlungsmodus</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Im Allgemeinen ergibt sich der jeweilige Jahresverbrauch pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zVT aus der Multiplikation der Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr und der Dosierungsempfehlung pro Behandlungstag gemäß Fachinformation. Für die Berechnung des Verbrauchs von körpergewichtsabhängigen Dosierungsempfehlungen werden analog zum Vorgehen des G-BA die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Der Mikrozensus 2021 weist für Erwachsene ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg aus [5]. Angegeben werden der Verbrauch pro Gabe bzw. der Jahresverbrauch in mg.

Sofern der errechnete Verbrauch einer Therapieoption aufgrund von körperrgewichtabhängigen Dosierungsempfehlungen nicht exakt durch die verfügbaren Wirkstärken des entsprechenden Arzneimittels abgedeckt werden kann, wird die nächstgrößere, wirtschaftlichste Packungsgrößen-Wirkstärkenkombination für die Kostendarstellung herangezogen. Dementsprechend wird der unmittelbare Verwurf pro Gabe berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

1. Therapiejahr

Jahresverbrauch von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]

Die empfohlene Anfangsdosis für Nivolumab (OPDIVO®) beträgt laut Fachinformation 240 mg in Kombination mit 1 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab (YERVOY®), die alle 3 Wochen für die ersten 4 Gaben intravenös verabreicht wird [1]. Der Bedarf an Ipilimumab (YERVOY®) beträgt demnach $1 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 77,7 \text{ mg}$ pro Gabe. Die Initialdosis wird entsprechend durch 2 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit 2 Durchstechflaschen à 50 mg Ipilimumab (YERVOY®) verabreicht.

Unter Berücksichtigung von jeweils 4 Gaben im Rahmen der Initialtherapie ergibt sich ein Jahresverbrauch von 960 mg Nivolumab (OPDIVO®) ($\cong 8$ Durchstechflaschen à 120 mg) in Kombination mit 400 mg Ipilimumab (YERVOY®) ($\cong 8$ Durchstechflaschen à 50 mg).

Jahresverbrauch von Nivolumab als Monotherapie

Gemäß Fachinformation werden entweder 240 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 480 mg alle 4 Wochen (Q4W) als Monotherapie verabreicht. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab (OPDIVO®) im zweiwöchigen Monotherapie-Zyklus oder 4 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab (OPDIVO®) im vierwöchigen Monotherapie-Zyklus pro Gabe.

Der konkrete Jahresverbrauch pro Patient:in im ersten Therapiejahr variiert je nach gewähltem Behandlungsmodus (Q2W oder Q4W) der Monotherapie. Im zweiwöchigen Monotherapie-Behandlungsmodus bei 20,1 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresverbrauch von 4.824 mg (= $20,1 \text{ Gaben} \times 240 \text{ mg}$) bzw. 40,2 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab (OPDIVO®) pro Patient:in im ersten Therapiejahr. Wird der vierwöchige Monotherapie-Behandlungsmodus gewählt, entsteht bei 10,0 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 4.800 mg (= $10,0 \text{ Gaben} \times 480 \text{ mg}$) bzw. 40,0 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab (OPDIVO®) pro Patient:in im ersten Therapiejahr.

2. Therapiejahr

Jahresverbrauch von Nivolumab als Monotherapie

Im zweiten Therapiejahr wird die im ersten Therapiejahr begonnene Nivolumab-Monotherapie entsprechend dem gewählten Behandlungsmodus, d. h. 240 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 480 mg alle 4 Wochen (Q4W), fortgeführt.

Der konkrete Jahresverbrauch pro Patient:in im zweiten Therapiejahr richtet sich nach dem gewählten Monotherapie-Behandlungsmodus im ersten Therapiejahr. Wurde im ersten

Therapiejahr der zweiwöchige Monotherapie-Behandlungsmodus gewählt, so erfolgen im zweiten Therapiejahr pro Patient:in noch 25,9 Behandlungstage mit einem Jahresverbrauch von 6.216 mg (= 25,9 Gaben × 240 mg) und entsprechend 51,8 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab (OPDIVO®). Wurde der vierwöchige Monotherapie-Behandlungsmodus gewählt, entsteht bei verbleibenden 13,0 Behandlungstagen im zweiten Therapiejahr ein Jahresverbrauch von 6.240 mg (= 13,0 Gaben × 480 mg) und entsprechend 52,0 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab (OPDIVO®) pro Patient:in.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1. Therapiejahr und Folgejahre

Jahresverbrauch von Pembrolizumab

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen (\cong 2 Durchstechflaschen à 100 mg) oder 400 mg alle 6 Wochen (\cong 4 Durchstechflaschen à 100 mg) [3].

Im dreiwöchigen Behandlungsmodus ergibt sich bei 17,4 Behandlungstagen mit einem Verbrauch von jeweils 200 mg Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bzw. im sechswöchigen Behandlungsmodus bei 8,7 Behandlungstagen mit einem Verbrauch von jeweils 400 mg Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ein Jahresverbrauch von 3.480 mg Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (= 17,4 Gaben × 200 mg (Q3W) bzw. = 8,7 Gaben × 400 mg (Q6W)), entsprechend 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg, für das erste und folgende Therapiejahre.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Nivolumab (OPDIVO®) + Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie], gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie | OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 € | 1.453,30 € [1,77 € ^A ; 84,64 € ^B] |
| | YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 50 mg 1 St 50 mg PZN: 08869134 AVP: 3.489,23 € | 3.291,48 € [1,77 € ^A ; 195,98 € ^B] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 100 mg/4 ml 2 St 100 mg PZN: 19478508 AVP: 4.962,26 € | 4.680,39 € [1,77 € ^A ; 280,10 € ^B] |
| Stand Lauer-Taxe: 01.06.2025 A: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V B: Summe der Herstellerrabatte nach § 130a SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Lauer-Taxe zum 01.06.2025 wurden die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge bzw. Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT, wie in Tabelle 3-14 dargestellt, entnommen.

Um die tatsächlichen Kosten zu ermitteln, wurden die gesetzlichen Abschläge bzw. Rabatte nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) und § 130a SGB V (gesetzliche Herstellerrabatte) vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge bzw. Rabatte berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, nicht festbetragsregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikarabatt in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel).

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden ausschließlich Originalpackungen mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße einbezogen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind. Voraussetzung für die Einbeziehung ist zudem, dass das Präparat laut Fachinformation im Anwendungsgebiet zugelassen ist. Packungen, die nicht in Vertrieb, nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert werden, wurden nicht einbezogen.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten der einzelnen Präparate erfolgte auf Basis der Kosten pro Packung, die für die GKV die wirtschaftlichste Wirkstärkenkombination darstellt. Alle nachstehenden Kostenkalkulationen wurden mit den in Tabelle 3-14 dargelegten Preisangaben durchgeführt.

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

Nachfolgend werden in Tabelle 3-15 die Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-13 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-14 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr berechnen sich aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ergibt sich dabei aus dem

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

Jahresverbrauch in Durchstechflaschen dividiert durch die Anzahl an Durchstechflaschen pro Packung.

Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^A | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^B | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Nivolumab (OPDIVO [®]) + Ipilimumab (YERVOY [®]) [Initialtherapie], gefolgt von Nivolumab (OPDIVO [®]) als Monotherapie | 1. Therapiejahr | | | |
| | <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]</i> | | | |
| | OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 € | 1.453,30 € | 8 DSF à 120 mg (≙ 8 Packungen) | 11.626,40 € |
| | YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 50 mg 1 St 50 mg PZN: 08869134 AVP: 3.489,23 € | 3.291,48 € | 8 DSF à 50 mg (≙ 8 Packungen) | 26.331,84 € |
| | <i>Summe Initialtherapie:</i> | | | <i>37.958,24 €</i> |
| | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | |
| | OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 € | 1.453,30 € | Q2W: 40,2 DSF à 120 mg (≙ 40,2 Packungen) oder Q4W: 40,0 DSF à 120 mg (≙ 40,0 Packungen) | Q2W: 58.422,66 € oder Q4W: 58.132,00 € |
| | Summe 1. Therapiejahr: | | | 96.090,24 € (Q4W) – 96.380,90 € (Q2W) |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^A | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^B | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|--|---|---|
| 2. Therapiejahr | | | | |
| <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | | |
| OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 € | 1.453,30 € | Q2W: 51,8 DSF à 120 mg (≙ 51,8 Packungen) oder Q4W: 52,0 DSF à 120 mg (≙ 52,0 Packungen) | 75.280,94 € (Q2W) – 75.571,60 € (Q4W) | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) | 1. Therapiejahr | | | |
| | KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 100 mg/4 ml 2 St 100 mg PZN: 19478508 AVP: 4.962,26 € | 4.680,39 € | Q3W/Q6W: 34,8 DSF à 100 mg (≙ 17,4 Packungen) | 81.438,79 € (Q3W/Q6W) |
| | Folgejahre | | | |
| KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 100 mg/4 ml 2 St 100 mg PZN: 19478508 AVP: 4.962,26 € | 4.680,39 € | Q3W/Q6W: 34,8 DSF à 100 mg (≙ 17,4 Packungen) | 81.438,79 € (Q3W/Q6W) | |
| A: Vgl. Tabelle 3-14 B: Vgl. Tabelle 3-13 AVP: Apothekenverkaufspreis; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; PZN: Pharmazentralnummer; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: dreiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus; Q6W: sechswöchentlicher Behandlungsmodus; St: Stück | | | | |

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|--|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Nivolumab (OPDIVO®) + Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie], gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | | |
| | | <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]</i> | | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt | entfällt |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt | entfällt |
| | | 2. Therapiejahr | | |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt | entfällt |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt | entfällt |
| | | Folgejahre | | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt | entfällt |
| dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.
- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.

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

Im Rahmen der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen fallen für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®), gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie, sowie für die definierte zVT keine bzw. keine regelhaft unterschiedlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die den Rahmen der üblichen Anwendungen einer onkologischen Behandlung überschreiten [1-3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| Es fallen keine bzw. keine regelhaft unterschiedlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | |

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

Entfällt, da keine bzw. keine regelhaft unterschiedlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Nivolumab (OPDIVO®) + Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie], gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | |
| | | <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]</i> | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt |
| | | 2. Therapiejahr | |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt |
| | | Folgejahre | |
| | | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | entfällt |
| dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität | | | |

Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend für die Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern kalkuliert. Hierzu wird die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der sogenannten Hilfstaxe herangezogen [6]. Für die Bestimmung der aktuellen Vergütung wurde der Schiedsspruch der Gemeinsamen Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V vom 14.10.2022 berücksichtigt, demnach für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein pauschaler Zuschlag in Höhe von 100,00 € anfällt [7].

Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100,00 € |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | |

Die Zubereitung einer parenteralen Lösung ist gemäß den Fachinformationen von Nivolumab (OPDIVO®), Ipilimumab (YERVOY®) und Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich [1-3]. Der pauschale Zuschlag von 100,00 € pro applikationsfertige Einheit wird daher für diese Therapien berücksichtigt. Die resultierenden Gesamtkosten für sonstige GKV-Leistungen für die jeweilige Therapie pro Patient:in und pro Jahr sind in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Art der Leistung | Kosten pro Einheit in Euro | Anzahl pro Zyklus | Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Nivolumab (OPDIVO®) + Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie], gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 1. Therapiejahr | | | |
| | | <i>Nivolumab als Initialtherapie</i> | | | |
| | | 100,00 € | 1 | 4,0 | 400,00 € |
| | | <i>Ipilimumab als Initialtherapie</i> | | | |
| | | 100,00 € | 1 | 4,0 | 400,00 € |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | |
| | | 100,00 € | 1 | Q2W: 20,1 oder Q4W: 10,0 | Q2W: 2.010,00 € oder Q4W: 1.000,00 € |
| | | 2. Therapiejahr | | | |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | |
| | | 100,00 € | 1 | Q2W: 25,9 oder Q4W: 13,0 | Q2W: 2.590,00 € oder Q4W: 1.300,00 € |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Art der Leistung | Kosten pro Einheit in Euro | Anzahl pro Zyklus | Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|----------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 1. Therapiejahr | | | |
| | | 100,00 € | 1 | Q3W: 17,4 oder Q6W: 8,7 | Q3W: 1.740,00 € oder Q6W: 870,00 € |
| | | Folgejahre | | | |
| | | 100,00 € | 1 | Q3W: 17,4 oder Q6W: 8,7 | Q3W: 1.740,00 € oder Q6W: 870,00 € |
| dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: dreiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus; Q6W: sechswöchentlicher Behandlungsmodus | | | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: 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 | | | | | | | |
| Nivolumab (OPDIVO®) + Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie], gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | | | | | |
| | | <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]</i> | | | | | |
| | | 11.626,40 € | entfällt | 400,00 € | | 12.026,40 € | |
| | | 26.331,84 € | entfällt | 400,00 € | | 26.731,84 € | |
| | | <i>Summe Initialtherapie:</i> | | | | 38.758,24 € | |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | | | |
| | | Q2W: 58.422,66 € oder Q4W: 58.132,00 € | entfällt | Q2W: 2.010,00 € oder Q4W: 1.000,00 € | | Q2W: 60.432,66 € oder Q4W: 59.132,00 € | |
| | | Summe 1. Therapiejahr: | | | | 97.890,24 € (Q4W) – 99.190,90 € (Q2W) | |
| | | 2. Therapiejahr | | | | | |
| | | <i>Nivolumab als Monotherapie</i> | | | | | |
| Q2W: 75.280,94 € oder Q4W: 75.571,60 € | entfällt | Q2W: 2.590,00 € oder Q4W: 1.300,00 € | | 77.870,94 € (Q2W) – 76.871,60 € (Q4W) | | | |

| 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 | |
|---|--|--|---|--|---|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen | 1. Therapiejahr | | | | |
| | | Q3W/Q6W: 81.438,79 € | entfällt | Q3W: 1.740,00 € oder Q6W: 870,00 € | 82.308,79 € (Q6W) – 83.178,79 € (Q3W) | |
| | | Folgejahre | | | | |
| | | Q3W/Q6W: 81.438,79 € | entfällt | Q3W: 1.740,00 € oder Q6W: 870,00 € | 82.308,79 € (Q6W) – 83.178,79 € (Q3W) | |
| dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: dreiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus; Q6W: sechswöchentlicher Behandlungsmodus | | | | | | |

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist in der EU zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen zugelassen, einem Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischem Bedarf. Aufgrund der hohen Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, die im Rahmen der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie CA209-8HW

demonstriert wurden, ist davon auszugehen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab künftig in der Therapie von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom vom dMMR/MSI-H-Subtyp von Bedeutung sein wird.

Allerdings ist derzeit mit Pembrolizumab ein weiterer immuntherapeutischer Wirkstoff zur Behandlung von Patient:innen im Anwendungsgebiet zugelassen und auch in der Versorgung als Behandlung etabliert. Es liegen derzeit keine Studien- oder Versorgungsdaten zu einem klinischen Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit Pembrolizumab vor. Insgesamt lassen sich aufgrund fehlender Daten zu Patientenpräferenzen oder ärztlichem Verschreibungsverhalten keine abschließenden Aussagen zu Versorgungsanteilen treffen.

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

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

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

- Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung der Patient:innen gegen eine Immuntherapie, wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofils oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Es wird aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation und aufgrund des als behandelbar einzustufenden Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patient:innen aus diesen Gründen eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab verweigern dürften.
- Präferenzen des Arztes oder der Patient:innen für Therapiealternativen, wie z. B. der Einsatz von Pembrolizumab, eine Antiangiogenese oder der Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es wird erwartet, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die überwiegende Mehrheit der Patient:innen ihre Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im ambulanten Bereich (gastroonkologisch tätige Praxen oder Klinikambulanzen) erhalten wird. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesem Anwendungsgebiet

im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung verabreicht wird. Der Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im stationären Versorgungsbereich ist dennoch möglich.

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

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die relevanten Informationen zur Dosierung und Therapieschema wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, des Kombinationspartners und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entnommen, um die Behandlungsdauer und den Verbrauch zu bestimmen.

Die Angabe zum durchschnittlichen Körpergewicht wurde der amtlichen Repräsentationsstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen, um die Berechnung von körpergewichtsabhängigen Dosierungen durchzuführen.

Kosten und relevante Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, des Kombinationspartners und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer-Taxe entnommen. Unter Berücksichtigung der Vorgaben aus § 130 SGB V und § 130a SGB V wurden die Jahrestherapiekosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte dargestellt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie sonstige GKV-Leistungen wurden mit Hilfe eines Abgleichs der Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, des Kombinationspartners und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermittelt. Die Preisinformationen als Grundlage für die Berechnung der Kosten relevanter sonstiger GKV-Leistungen wurden dem Schiedsspruch der Gemeinsamen Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V vom 14.10.2022 entnommen.

Zusätzlich wurden Dokumente des G-BA zur frühen Nutzenbewertung für weitere Informationen herangezogen.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol Myers Squibb (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. (2015): KEYTRUDA ® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2024): Nivolumab (OPDIVO®) zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin - Modul 3 Y. [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7761/2024_06_19_Modul3Y_Nivolumab.pdf.
5. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen, Stand 27. März 2023. [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.

6. GKV-Spitzenverband (2022): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
7. Gemeinsame Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V (2022): Festsetzung der Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen, parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern in Anlage 3 Teil 2 und parenteraler Calcium- und Natriumfolinatlösungen in Anlage 3 Teil 6 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) sowie auf Festsetzung angepasster Wirkstoffe. [Zugriff: 30.05.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Schiedsspruch_vom_14.10.2022_zur_Festsetzung_von_Herstellungszuschlaegen_in_Anlage_3_zur_Hilfstaxe.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

[...]

Dosierung

[...]

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinom

Die empfohlene Dosis für die Erstlinientherapie des dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinoms beträgt 240 mg Nivolumab in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab, die alle 3 Wochen für maximal 4 Dosen intravenös verabreicht wird, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab intravenös in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen, wie in Tabelle 4 dargestellt. In der Monotherapiephase soll die erste Nivolumab-Dosis 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab verabreicht werden. Die Behandlung mit Nivolumab soll bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden.

Die empfohlene Dosis für Patienten, die zuvor eine fluoropyrimidinbasierte Kombinationschemotherapie für die Behandlung des dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinoms erhalten haben, beträgt 3 mg/kg Nivolumab in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab, die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös verabreicht wird, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab intravenös in einer Dosierung von 240 mg alle 2 Wochen, wie in Tabelle 4

dargestellt. In der Monotherapiephase soll die erste Nivolumab-Dosis 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab verabreicht werden.

[...]

Tabelle 4: Empfohlene Dosierungen und Infusionszeiten zur intravenösen Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinom

| | | Kombinationsphase, alle 3 Wochen für 4 Dosierungszyklen | Monotherapiephase |
|-------------------|--|---|--|
| Nivolumab | Erstlinientherapie | 240 mg über 30 Minuten | 240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten |
| | Nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie | 3 mg/kg über 30 Minuten | 240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten |
| Ipilimumab | | 1 mg/kg über 30 Minuten | - |

[...]

Dauer der Behandlung

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

Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer mit OPDIVO 12 Monate.

[...]

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

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen für OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 7 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben. Bei einer Verabreichung von

Nivolumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsarzneimittel bezüglich Dosierung.

[...]

Tabelle 7: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

| Immunvermittelte Nebenwirkung | Schweregrad | Behandlungsmodifikation |
|--|---|---|
| Immunvermittelte Pneumonitis | Pneumonitis Grad 2 | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
| | Pneumonitis Grad 3 oder 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Kolitis | Diarrhö oder Kolitis Grad 2 | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist |
| | Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
| | - OPDIVO + Ipilimumab ^a | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| | Diarrhö oder Kolitis Grad 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Hepatitis ohne HCC HINWEIS: für RCC-Patienten, behandelt mit OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib , mit Leberenzym erhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle | Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2 | Dosis(en) aufschieben, bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist |
| | Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |

| Immunvermittelte Nebenwirkung | Schweregrad | Behandlungsmodifikation |
|---|--|---|
| Immunvermittelte Hepatitis mit HCC | Falls der AST-/ALT-Ausgangswert im Normalbereich liegt und auf > 3- und ≤ 10-mal Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN) ansteigt oder der AST-/ALT-Ausgangswert > 1- und ≤ 3-mal ULN beträgt und auf > 5- und ≤ 10-mal ULN ansteigt oder der AST-/ALT-Ausgangswert > 3- und ≤ 5-mal ULN beträgt und auf > 8- und ≤ 10-mal ULN ansteigt. | Dosis(en) aufschieben, bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist |
| | Erhöhung der AST/ALT auf > 10-mal ULN oder Erhöhung des Gesamtbilirubins auf > 3-mal ULN | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung | Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3 | Dosis(en) aufschieben, bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
| | Kreatinin-Erhöhung Grad 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Endokrinopathien | Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO soll begleitend zur Hormonsubstitutionstherapie ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten |
| | Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut | Ausschlag Grad 3 | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
| | Ausschlag Grad 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| | Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4) |

| Immunvermittelte Nebenwirkung | Schweregrad | Behandlungsmodifikation |
|--|---|--|
| Immunvermittelte Myokarditis | Grad 2 Myokarditis | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^c |
| | Grad 3 oder 4 Myokarditis | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Andere immunvermittelte Nebenwirkungen | Grad 3 (erstes Auftreten) | Dosis(en) aufschieben |
| | Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |

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

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

^b Empfehlungen zur Anwendung von Hormonsubstitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4.

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

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

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

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

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

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen, außer bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom. Zurzeit vorliegende Daten zu OPDIVO als

Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab werden in Abschnitt 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Ältere Menschen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1, 2, 3, 4 und 5) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 μm verabreicht werden.

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

[...]

Beurteilung des MSI/MMR-Status

Es ist wichtig, für die Beurteilung des MSI-H- und dMMR-Tumorstatus eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

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

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen soll zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, soll die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollen zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Bei Patienten mit einer bestehenden Autoimmunerkrankung (*autoimmune disease*, AID) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne bestehende AID erhöht sein kann. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrundeliegenden AID auf, die jedoch meistens leicht und beherrschbar waren.

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit

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

Immunvermittelte Kolitis

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

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

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

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

Bei symptomatischer Hypothyreose soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse soll auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion soll weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse soll auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt

werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollen weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird.

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

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

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1 % der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis, Rhabdomyolyse und Myelitis. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Hypoparathyreoidismus und nicht-infektiöser Zystitis berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen soll eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je

nach Schweregrad der Nebenwirkung soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen.

Es wurden Fälle von Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, soll er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität soll Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollen auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, soll unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 - 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis bestätigt wurde, soll Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Infusionsreaktionen

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

und dem Einsatz von Prämedikation gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien zur Prophylaxe von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion erhalten.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinom

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

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (oder 2,5 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro 4-ml-Durchstechflasche, 25 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, 30 mg Natrium pro 12-ml-Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % oder 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g. Wenn Natriumchlorid als Lösungsmittel verwendet wird, könnte die Natriumaufnahme variieren.

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

[...]

4.9 Überdosierung

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

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Mannitol (E 421)

Diethyltriäminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)

Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach der Zubereitung der Infusion

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

| Zubereitung der Infusion | Chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung | |
|--|--|---|
| | Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C | Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) und Raumbeleuchtung |
| Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke | 30 Tage | 24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung) |
| Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke | 7 Tage | 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) |

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und soll 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) nicht überschreiten. Bei der Zubereitung der Infusion ist auf eine aseptische Handhabung zu achten (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

Nivolumab-Monotherapie

Die verordnete Dosis für den erwachsenen Patienten ist 240 mg oder 480 mg unabhängig vom Körpergewicht, jedoch in Abhängigkeit von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

[...]

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom

Die verordnete Dosis für den Patienten kann entweder auf Körpergewicht (3 mg/kg) basieren oder sie ist 240 mg unabhängig vom Körpergewicht.

[...]

Zubereitung der Infusion

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

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
 - Die Endkonzentration soll bei 1 bis 10 mg/ml liegen.

- Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

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

- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke; oder
- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

SCHRITT 1

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

SCHRITT 2

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

Anwendung

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

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

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

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

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

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

Entsorgung

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

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

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

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

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

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

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

- **Die Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten:
- Die Behandlung mit OPDIVO kann das Risiko erhöhen für:
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
- Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des OPDIVO-verschreibenden Arztes
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

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

| Beschreibung | Fällig am |
|---|-----------------------|
| 1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden. | Bis 28. Februar 2026 |
| 2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber OS-Daten einer zweiten Interimsanalyse und die finale OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209577 vorlegen. | Bis 30. Juni 2025 |
| 3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Nivolumab als neoadjuvante Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten der finalen OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209816 vorlegen. | Bis 30. Juni 2025 |
| 4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der zweiten Interimsanalyse und der finalen OS-Analyse der Phase-3-Studie CA209274 für die PD-L1- \geq 1%-Population vorlegen. | Bis 31. Dezember 2027 |

| | |
|---|-------------------|
| 5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der ersten Interims-OS-Analyse der Phase-III-Studie CA20976K vorlegen. | Bis 31. März 2029 |
| 6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Langzeitwirksamkeit von OPDIVO in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung gefolgt von OPDIVO als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie CA20977T, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, vorlegen. | Bis 30. Juni 2027 |

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) der EMA die Version 40.2 des RMP.

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [3]:

Wichtige identifizierte Risiken sind immunvermittelte Nebenwirkungen wie immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathie, immunvermittelter Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potenzielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität sowie *Graft-versus-host disease* (GvHD) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Patient:innen mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen und

Patient:innen, die vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab systemische Immunsuppressiva erhalten haben, sowie die Langzeitsicherheit bei Jugendlichen ab 12 Jahren aufgeführt.

Dabei blieben die Sicherheitsbedenken im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studie CA184-557 vor. Die Studie CA184-557 ist vorgesehen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab, Nivolumab sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom zu beurteilen, die im *Dutch Melanoma Treatment Registry* (DMTR) eingeschlossen sind. Der finale Studienbericht dieser freiwilligen Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS, *Post-authorisation safety study*) soll im 4. Quartal 2033 eingereicht werden.

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen von BMS aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2], der Risk-Management-Plan [3] sowie der am 13.01.2025 veröffentlichte Assessment-Report, dem die Zulassung im Anwendungsgebiet zugrunde liegt [4].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol Myers Squibb (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2015): OPDIVO: EPAR - Product Information, Stand: Juni 2025. [Zugriff: 06.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf.
3. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): Nivolumab - Risk Management Plan. [Zugriff: 06.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/opdivo-epar-risk-management-plan_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2025): Assessment Report: Variation; YERVOY Ipilimumab; OPDIVO Nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2672. [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-ws-2672-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-22 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nummer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|--------|---|---|--|
| 1 | Behandlungseinleitung und -überwachung/ Infusionstherapie | „Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 5, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) | ja |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Mai 2025 [1, 2]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.

Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

2. Quartal 2025 vom 23.04.2025

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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Entfällt, da alle erforderlichen ärztlichen Leistungen vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Bristol Myers Squibb (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

| Nummer | Studientitel | Name des Studienregisters/der Studiergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a | Status | Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV | Zulassungsstudie [ja/nein] | Quelle SAS-Auszug | Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen | Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen |
|--|--------------|---|--------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|---|--|
| Nicht zutreffend: Nivolumab und Ipilimumab wurden vor dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht. Dementsprechend ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsgebiet des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer nicht anzugeben. | | | | | | | | |
| Gesamt | | | | | | | | |
| In Prozent (%) | | | | | | | | |
| ^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) LPFV: Last patient first visit; LPI: Last patient in | | | | | | | | |

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.