

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 3 A

Encorafenib ist in Kombination mit Cetuximab angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben

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

Stand: 30.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	34
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	35
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	40
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	40
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	46
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	49
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	62
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	68
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	69
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	70
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	76
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	76
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	80
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	111
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	113
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	113
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	113
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	115

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	118
Anhang A : Kosten weiterer zVT-Optionen	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Demografische und Krankheitscharakteristika der BRAF-mutierten Subgruppe aus dem TKK-Register	24
Tabelle 3-2: Therapiecharakteristika und Outcome-Parameter der BRAF-mutierten Subgruppe aus dem TKK-Register	28
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des KRK	43
Tabelle 3-4: UICC-Klassifikation (7. Auflage) des KRK	44
Tabelle 3-5: Klassifikation der Lokalisation des Rektumkarzinoms nach dem Abstand des kaudalen Endes des Primärtumors zur Anokutanlinie	45
Tabelle 3-6: Epidemiologische Maßzahlen für das Kolorektalkarzinom (ICD-10 C18–C20) in Deutschland	50
Tabelle 3-7: Anteil der Patienten im UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose des KRK	53
Tabelle 3-8: Anteil der Patienten in den UICC-Stadien I–III bei Erstdiagnose des KRK	55
Tabelle 3-9: Anteil an Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln.....	56
Tabelle 3-10: Medianes OS von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation	58
Tabelle 3-11: Entwicklung der Bevölkerungszahlen bis 2030 (Variante 6/G1-L2-W2).....	61
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	63
Tabelle 3-13: Anteil der Patienten mit einer Zweitlinientherapie.....	65
Tabelle 3-14: Übersicht über die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	68
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	69
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	85
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	89
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	90

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	92
Tabelle 3-24: Behandlungskosten unter Berücksichtigung der medianen Behandlungsdauer in der Studie BEACON CRC	93
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab in der Indikation Kolorektalkarzinom.....	100
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab bei ausgewählten Nebenwirkungen	100
Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab bei sonstigen Nebenwirkungen	102
Tabelle 3-28: Übersicht zu wichtigen Punkten in Bezug auf die Sicherheit von Encorafenib.....	111
Tabelle 3-29: Übersicht zu den Risikominimierungsmaßnahmen	112
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	115
Tabelle 3-31: Angaben zum Behandlungsmodus (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet).....	119
Tabelle 3-32: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet)	125
Tabelle 3-33: Jahresverbrauch pro Patient (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet).....	131
Tabelle 3-34: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet.....	142
Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet)	149
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet pro Jahr (pro Patient)	154
Tabelle 3-37: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet (pro Patient).....	160

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie des mKRR.....	48
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (ICD-10 C18–C20, Deutschland 2015–2016).....	51
Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten des KRR, ICD-10 C18–C20, Deutschland 1999–2016/2017.....	60
Abbildung 4: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle des KRR, ICD-10 C18–C20, Deutschland 1999–2016/2017.....	61
Abbildung 5: UICC-Stadienverteilung beim Kolon- bzw. Rektumkarzinom nach Diagnosejahr.....	62
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AIOM	Italian Medical Oncology Association
ALT	Alanin-Amino-Transferase
APC	Adenomatous Polyposis Coli-Protein
AST	Aspartat-Amino-Transferase
AUC	Area Under the Curve (Konzentration-Zeit-Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIMP	CPG-Island-Methylation-Phänotyp
C _{max}	Maximum Concentration (maximale Konzentration)
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CT	Chemotherapie
CT	Computertomografisch
cuSCC	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma
CYP3A(4)	Cytochrom P450, Isoform 3A(4)
DACH	Deutschland, Österreich, Schweiz
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGF	Epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
EU	Europäische Union
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Zulassungsbehörde)
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan
FP	Fluoropyrimidin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G1-L2-W2	Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4 / Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221000
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom)
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
iFOBT	Immunologischer fäkaler okkultur Bluttest
Injektionslsg.	Injektionslösung
IU	International Unit (internationale Einheit)
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRK	Kolorektalkarzinom
K.z.H.Inf.L./Konz.z.Herst.e. Infusionslösung	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
M	Fernmetastasen

Abkürzung	Bedeutung
mAb	Monoclonal Antibody (monoklonaler Antikörper)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
Max	Maximum
MEK	MAPK/ERK-Kinase
Min	Minimum
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	MSI high (hohe MSI)
MSI-L	MSI low (niedrige MSI)
MSS	Mikrosatellitenstabil
mt	Mutiert/Mutation
MW	Mittelwert
N	Lymphknotenstatus
n. b.	Nicht berichtet
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
n.z.	Nicht zutreffend
OAT1/2/3	Organic Anion Transporter 1/2/3 (organischer Aniontransporter 1/2/3)
OATP1B1/3	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1/3 (organischer Aniontransporter Polypeptid 1B1/3)
OCT1	Organic Cation Transporter 1 (organischer Kationtransporter 1)
OMD	Oligometastatic Disease (oligometastasierte Erkrankung)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	QT interval corrected for heart rate (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall)
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia)
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma Protoonkogen
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan
Sd	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
Stk.	Stück
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
T	Tumor
TGF α	Transforming Growth Factor α
TKK	Tumorregister Kolorektales Karzinom
TNM	Tumor-Nodus-Metastasis Klassifikation
TP53	Tumor Protein p53
UGT1A1	UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Grenze des Normbereichs)
USA	Unites States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors)

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
wt	Wildtyp
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Encorafenib ist in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRR) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, zugelassen. Des Weiteren ist Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bereits zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht

resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom zugelassen (1, 2). Die hier vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab für erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben. Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Patienten in der genannten Indikation ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)
± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin
± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab
oder Cetuximab oder Panitumumab
- 5-Fluorouracil
± Bevacizumab
- Capecitabin
± Bevacizumab
- Irinotecan
± Cetuximab
- Trifluridin/Tipiracil

Im vorliegenden Dossier erbringt die Pierre Fabre Pharma GmbH den Nachweis des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, gegenüber Irinotecan + Cetuximab bzw. FOLFIRI + Cetuximab.

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).

Eine G-BA-Beratung fand am 18.11.2019 statt. Die Beratung erfolgte damit zu einem Zeitpunkt, zu welchem der genaue Zulassungstext noch nicht bekannt war. Daher stellte die Beratungsanforderung auf eine Beratung zur zVT in Bezug auf die Kombinationstherapie Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab ab. Im laufenden Zulassungsverfahren fand auf Basis der Daten der Zulassungsstudie BEACON CRC (ARRAY-818-302) eine Änderung der Kombinationstherapie (nunmehr Encorafenib + Cetuximab) statt. Pierre Fabre geht davon aus, dass die oben geschilderte Änderung des Anwendungsgebiets nur geringen Einfluss auf die Festlegung der zVT hat; entsprechend erfolgte keine erneute Beratungsanforderung. Im Rahmen der Beratung vom 18.11.2019 bestimmte der G-BA folgende zVT (3):

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin
± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan
± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab
- 5-Fluorouracil
± Bevacizumab
- Capecitabin
± Bevacizumab
- Irinotecan
- Trifluridin/Tipiracil

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Art und Anzahl der Vortherapien.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Bezug auf die o. g. Kriterien 1–3 schließt sich Pierre Fabre den Ausführungen des G-BA in der Niederschrift vom 08.01.2020 an (3).

Hinsichtlich des Kriteriums 4 beschreibt der G-BA in der Niederschrift folgende Hintergründe, die zur Festlegung der zVT geführt haben:

- 1) Die vorliegende Evidenz konkret zu systemisch vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren ist insgesamt limitiert.
- 2) Die vorliegenden Übersichtsarbeiten und Cochrane Reviews stellen nicht auf diese konkrete Patientenpopulation ab.
- 3) Die Leitlinien für diese Patientenpopulation stellen überwiegend auf die Erstlinie ab, während das vorliegende Anwendungsgebiet sowohl die Zweitlinientherapie als auch darauffolgende Therapielinien einschließt.
- 4) Die Leitlinien empfehlen für Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation aufgrund der schlechten Prognose die frühzeitige Einleitung einer intensivierten Chemotherapie (z. B. mit Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan [FOLFOXIRI] ± Bevacizumab) bzw. den Einschluss in eine klinische Studie.
- 5) Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz lässt sich für nachfolgende Therapielinien für Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation keine eindeutige Standardtherapie ableiten. Die konkrete Therapiewahl hängt von individuellen Faktoren wie Komorbiditäten und Art und Anzahl der Vortherapien ab.
- 6) Für die Gesamtpopulation der Patienten mit mKRK werden in den Leitlinien für die Zweitlinie verschiedene Kombinations- und Monotherapien unter Auswahl der Wirkstoffe 5-Fluorouracil (ggf. in Kombination mit Folinsäure), Capecitabin, Oxaliplatin und/oder Irinotecan sowie VEGF(R)- oder EGFR-Inhibitoren genannt, wobei sich die Therapiewahl nach der Vortherapie richtet und die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz nicht nachgewiesen wurde.
- 7) Zusätzlich stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Aflibercept, Ramucirumab und Trifluridin/Tipiracil auch Arzneimittel zur Verfügung, für die eine frühe Nutzenbewertung vorliegt. Regorafenib – ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen – ist in Deutschland außer Vertriebs und somit für die zVT-Bestimmung nicht relevant.
- 8) Auf Basis der Evidenzsynopse vom November 2019 (4) erläutert der G-BA, dass der therapeutische Stellenwert von EGFR-Inhibitoren für Patienten mit BRAF-V600E-Mutationsstatus noch nicht abschließend beurteilbar ist. Der G-BA gibt dazu an, dass die Leitlinie der Alberta Health Services den Stellenwert dieser Inhibitoren in Frage stelle und dass die Leitlinien der Italian Medical Oncology Association (AIOM), der Cancer Care

Australia sowie der European Society of Medical Oncology (ESMO) ihre Empfehlungen für den Einsatz von EGFR-Inhibitoren explizit auf Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren beschränkten, wobei sich die Empfehlung der AIOM auf die Erstlinientherapie beziehe. Die deutsche S3-Leitlinie komme zu dem Schluss, dass die bisherigen Studien keine definitiven Schlussfolgerungen erlaubten. Auf Basis dieser Aussagen schließt der G-BA EGFR-Inhibitoren für das vorliegende Anwendungsgebiet aus der zVT aus.

Auch hier folgt Pierre Fabre in weiten Teilen der Argumentation des G-BA. Dennoch weicht Pierre Fabre in der Interpretation der Leitlinien und der zugrundeliegenden Evidenz in einigen Punkten von der Interpretation des G-BA ab. Wie vom G-BA in seiner Niederschrift angegeben, sind bisher keine Wirkstoffe explizit für die spezifische Behandlungssituation des mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation nach einer systemischen Vortherapie zugelassen (3). In der Folge führt der G-BA aus, dass die vorliegende Evidenz zur Zulassungspopulation insgesamt limitiert ist und auch die vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten und Cochrane Reviews nicht darauf abstellen. Lediglich für die Erstlinienbehandlung findet sich in den Leitlinien die Empfehlung, Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren aufgrund der besonders schlechten Prognose frühzeitig intensiv zu therapieren. Pierre Fabre stimmt mit dem G-BA darin überein, dass ab der Zweitlinie auf Grundlage der verfügbaren Evidenz keine eindeutige Standardtherapie für die Zulassungspopulation mehr abzuleiten ist. Trotz dieser Besonderheiten entwickelt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie aus den Therapieangeboten, die generell für die Gesamtindikation des mKRK verfügbar sind. Dies bildet aber gerade die besonderen Therapiebedürfnisse der Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren nicht sachgerecht ab. Deshalb ist aus Sicht von Pierre Fabre die Herleitung der zVT vom Grundsatz her nicht schlüssig.

Insbesondere die Entscheidung des G-BA, EGFR-Inhibitoren grundsätzlich aus der zVT auszuschließen, wird von Pierre Fabre kritisch gesehen. Dies wird im Folgenden anhand einiger – unter anderem auch vom G-BA verwendeter – Leitlinien näher erläutert.

Leitlinie der Alberta Health Services (5):

Bezüglich des Einsatzes der EGFR-Inhibition bei BRAF-mutierten Tumoren trifft die Leitlinie folgende Aussagen:

“The presence of a BRAF mutation is associated with a poor prognosis and the use of an EGFR inhibitor in the first line setting, in combination with chemotherapy is unlikely to be beneficial. After progression on an irinotecan and an oxaliplatin based regimen, there is insufficient evidence to suggest that a BRAF mutation is a predictive marker and participation in clinical trials is encouraged [...]”.

Als Grundlage für diese Aussage wird die Publikation von Atreya et al. 2015 genannt, in der zu BRAF-mutierten Tumoren folgende Aussagen getroffen werden (6): „Retrospective analyses of several large randomized trials have not defined a clear role for BRAF-V600 as a negative predictive biomarker for response to EGFR antibodies. [...] Although limited by sample size, it is notable that no study has shown a statistically significant benefit from the addition of an EGFR antibody to chemotherapy in patients with BRAF-V600-mutant CRC.

Furthermore, these analyses have confirmed prior observations that patients with BRAF-V600-mutant CRC have a poor prognosis and do not respond well to standard therapies. Therefore, consideration of clinical trials as an early option for patients with BRAF-V600-mutant CRC may be of greater clinical importance than whether such patients should receive EGFR antibodies. Indeed, several recently reported clinical trials evaluating RAF inhibitor-based combinations, including with EGFR antibodies, in patients with BRAF-V600-mutant CRC have shown promising preliminary results, with some studies achieving response rates close to 40%. [...]"

Die Leitlinie bezieht sich somit in ihrer Aussage zu BRAF-mutierten Tumoren auf eine Übersichtsarbeit, in welcher von einer limitierten und unklaren Datenlage bezüglich des prädiktiven Wertes der BRAF-Mutation im Hinblick auf die Wirksamkeit von EGFR-Inhibitoren die Rede ist. Die Übersichtsarbeit kommt in ihrer Essenz zu dem Schluss, dass Standardtherapien bei diesem Patientenkollektiv generell schlecht wirken und somit neue Therapieansätze zu untersuchen sind.

Leitlinie der Italian Medical Oncology Association (7, 8):

Bezüglich des Einsatzes der EGFR-Inhibition bei BRAF-mutierten Tumoren trifft die Leitlinie folgende Aussagen:

„The evaluation of the potential role of the BRAF-V600E mutation in comparison to anti-EGFR therapies has shown mixed results. Several studies in which anti-EGFR drugs have been used for the treatment of patients with first-line metastatic colorectal cancer in combination with polychemotherapy [...], in second-line in association with irinotecan [...] or polychemotherapy [...], or in monotherapy in advanced lines [...], have explored the predictive role of BRAF-V600E mutations without reaching a univocal conclusion. Two different meta-analyses investigated the phenomenon with somewhat conflicting conclusions [...]. One of the problems of the meta-analyses performed is that extremely heterogeneous studies have been considered together in the inclusion criteria and in the administered therapies. In this regard, Rowland and co-workers [...] reported different trends for first-line studies compared to non-first-line studies, but the overall number of cases is probably limited to get to conclusions, also given the heterogeneity described.”

Die Leitlinie stellt somit die limitierte Datenlage dar und referenziert dabei auf zwei Meta-Analysen (9, 10). Beide Meta-Analysen fassen die jeweils bis dato vorliegende Evidenz zur Fragestellung „Anti-EGFR-Therapie vs. keine Anti-EGFR-Therapie“ bei BRAF-mutiertem mKRK zusammen:

- Meta-Analyse von Pietrantonio et al. 2015 (9):
 - Die Meta-Analyse berücksichtigt 10 Studien mit insgesamt 463 Patienten, bei einer heterogenen Vortherapiesituation (Erstlinie bis \geq Viertlinie). Bei allen eingeschlossenen Studienpopulationen handelt es sich um Subgruppen der betreffenden Studien mit Fallzahlen zwischen 10 und 102 Patienten.

- Die Analysen zum progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival, PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigen einen Trend zugunsten der EGFR-Inhibitoren, jedoch keine statistische Signifikanz (PFS: Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 0,88 [0,67; 1,14]; OS: HR [95%-KI]: 0,91 [0,62; 1,34]).
- Die Arbeit kommt zu folgendem Schluss:
„C[etuximab]- or P[anitimumab]-based therapy did not increase the benefit of standard therapy or the BSC in RAS-wt/ BRAF-mut CRC patients. These findings support BRAF mutation assessment before initiation of treatment with anti-EGFR monoclonal antibodies.”
- Meta-Analyse von Rowland et al. 2015 (10):
 - Die Meta-Analyse berücksichtigt 7 Studien mit 351 Patienten, bei einer heterogenen Vortherapiesituation (Erstlinie bis \geq Viertlinie). Bei allen eingeschlossenen Studienpopulationen handelt es sich um Subgruppen der betreffenden Studien mit Fallzahlen zwischen 10 und 102 Patienten.
 - Die Analysen zum PFS und OS zeigen Trends zugunsten der EGFR-Inhibition, jedoch keine statistische Signifikanz (PFS: HR [95%-KI]: 0,86[0,61; 1,21]; OS: HR [95%-KI]: 0,97 [0,67; 1,41]).
 - Die Arbeit kommt zu folgendem Schluss:
„This meta-analysis demonstrates that there is insufficient evidence to definitively state that RAS WT/BRAF MT individuals attain a different treatment benefit from anti-EGFR mAbs for mCRC compared with RAS WT/BRAF WT individuals. As such, there are insufficient data to justify the exclusion of anti-EGFR mAb therapy for patients with RAS WT/BRAF MT mCRC.”

Die in der Leitlinie aufgeführten Therapiealgorithmen (Abbildungen 3b und 3c der Leitlinie) weisen lediglich eine Differenzierung nach RAS-Mutationsstatus auf. In der RAS-Wildtyp-Situation, welche die BRAF-mutierte Population umfasst, werden u. a. Anti-EGFR-Therapien empfohlen.

Leitlinie der Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party (11):

Bezüglich des Einsatzes der EGFR-inhibition bei BRAF-mutierten Tumoren trifft die Leitlinie folgende Aussage:

„Moreover, BRAF mutations also appear to have predictive value, according to accumulating data. Evidence increasingly suggests that response to EGFR-targeted agents is less likely in patients whose tumours harbor BRAF mutations (particularly the BRAF V600E mutation).”

Im folgenden Abschnitt bezieht sich die Leitlinie auf die bereits oben genannten Meta-Analysen von Pietrantonio et al. 2015 und Rowland et al. 2015 (9, 10).

Im Weiteren geht die Leitlinie dann wie folgt auf die Ergebnisse der TRIBE-Studie (12) ein und beschreibt danach neue Therapieansätze im Rahmen von Studien: „Results from TRIBE study [...] has shown promising outcomes for patients with BRAF-mutated tumours treated with aggressive systemic therapy consisting of leucovorin calcium (folinic acid), 5FU, oxaliplatin and irinotecan hydrochloride (FOLFOXIRI) plus bevacizumab. In this trial, patients with metastatic colorectal cancer who received FOLFOXIRI plus bevacizumab showed 2.5 months longer progression-free survival than those who were treated with FOLFIRI. However, the overall survival results remained disappointing for patients with BRAF-mutated tumours, compared with those with BRAF wild-type tumours (19.0 months versus 41.7 months).“

Auf dieser Basis kommt die Leitlinie zu folgendem Schluss: „The preponderance of the available evidence is that response to EGFR-targeted agents is less likely in patients whose tumours harbour a BRAF mutation.“

Leitlinie der European Society of Medical Oncology (13):

Bezüglich des Einsatzes der EGFR-Inhibition bei BRAF-mutierten Tumoren trifft die Leitlinie folgende Aussagen:

“The data on the predictive value of BRAF for the anti-EGFR antibodies remain controversial, although evidence is accumulating that patients with a BRAF mutant tumour do not benefit from anti-EGFR antibodies alone or in combination with cytotoxics [...]. A subgroup analysis of an Italian randomised trial has indicated that it may be beneficial to use more intensive regimens to obtain a maximal benefit in this poor prognosis group [IV, B] [...].“

Die deutlich aktuellere panasiatische ESMO-Leitlinie, an der auch namhafte europäische Autoren beteiligt waren, geht auf folgende Punkte ein (14):

„The data are somewhat conflicting as to whether tumour BRAF (V600E) mutations confer resistance to EGFR antibody therapy [...]. A lack of response to EGFR antibody therapy has been reported in pretreated Japanese patients with BRAF-V600E mutant mCRC [...]. The experts from Japan (revised JSMO Guidelines [...] Japanese only) [...], China (CSCO guidelines) [...], Korea, Singapore and Taiwan fully agreed with the recommendation that tumour BRAF testing should be conducted alongside an assessment of tumour RAS mutational status. Malaysia could only agree to the recommendation with some reservation due to questionable clinical utility. Data from a post hoc analysis of 48 patients with BRAF mt mCRC from the FIRE-3 study were published almost simultaneously with the expert meeting in Kobe and showed a higher objective response rate (ORR) for patients receiving infusional 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) plus cetuximab than for those receiving FOLFIRI plus bevacizumab (ORR 52% versus 40%) [...]. More recently, data from the German, randomised, phase II, VOLFI trial comparing 5-FU, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) with FOLFOXIRI plus panitumumab (primary end point ORR) have been reported at the ESMO 2017 Annual Meeting in Madrid [...]. The addition of panitumumab to FOLFOXIRI increased the ORR compared with FOLFOXIRI alone and in patients with tumour BRAF (V600E) mutations the ORRs were 71.4% and 22%, for FOLFOXIRI plus

panitumumab and FOLFOXIRI, respectively. Neither of these data sets were available at the time of the meeting in Kobe and were not discussed, but might need to be considered, going forward, as should emerging data from recent or ongoing clinical trials evaluating different combinations of MEK, BRAF, EGFR inhibition and/or chemotherapy [...].”

Die panasiatische ESMO-Leitlinie weist somit auf zwei Studien hin (post hoc Analyse der FIRE-3-Studie (15) sowie die Studie VOLFI mit prospektiver BRAF-Testung (16)), die selbst in diese aktuelle Leitlinie noch keinen Eingang gefunden haben. Diese Studien zeigen eine Wirksamkeit der EGFR-Inhibition bei BRAF-mutierten Tumoren, so dass die Frage der EGFR-Inhibition bei diesem Subtyp auf dieser Basis erneut diskutiert werden muss.

Deutsche S3-Leitlinie (17):

Bezüglich des Einsatzes der EGFR-Inhibition bei BRAF-mutierten Tumoren trifft die Leitlinie folgende Aussagen:

„Die klinische Relevanz der BRAF Mutation hinsichtlich der optimalen Wahl einer molekularbiologisch gezielten Therapie ist nicht vollständig geklärt. [...]. Gleichwohl wird die Bestimmung der BRAF-V600-Mutation bereits bei Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung empfohlen. Liegt eine BRAF-V600-Mutation vor, so kann aufgrund der schlechten Prognose bereits frühzeitig eine intensiviertere Chemotherapie (z. B. mit FOLFOXIRI + Bevacizumab) eingeleitet werden. Andererseits sollten gerade bei diesen Patienten auch innovative Behandlungsansätze im Rahmen klinischer Studien frühzeitig in Betracht gezogen werden.

Derzeit wird bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation eine Chemotherapie-Triplette, mit dem FOLFOXIRI-Regime, empfohlen. Diese Empfehlung gründet sich allerdings auf eine Subgruppenanalyse von nur 28 Patienten mit BRAF-Mutation, die im Rahmen der TRIBE-Studie behandelt wurden. Diese erzielten unter einer Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab (n=16) im Vergleich zu FOLFIRI plus Bevacizumab (n=12) deutlich günstigere Outcomedaten: Ein deutlich längeres OS (19,0 vs. 10,7 Monate; HR 0,54), ein längeres PFS (7,5 vs. 5,5 Monate; HR 0,57) und eine höhere Remissionsrate (56% vs. 42%; OR 1,87) [...]. Einerseits können die Ergebnisse dieser Analyse aufgrund der geringen Fallzahl nur als hypothesengenerierend betrachtet werden, andererseits liegen weitere Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe vor, welche die Effektivität von FOLFOXIRI plus Bevacizumab bei Vorliegen einer BRAF-Mutation unterstützen [...].

Ob Anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen einer BRAF-Mutation effektiv sind, ist Gegenstand einer kontroversen Debatte. Zwei Meta-Analysen kommen hier zu unterschiedlichen Bewertungen. In der Analyse von Pietrantonio et al. wird durch Gabe von Anti-EGFR-Antikörpern keine signifikante Verlängerung von PFS (HR 0,88, p=0,33) oder OS (HR 0,91, p=0,63) gefunden [...]. Dagegen argumentieren Rowland und Mitarbeiter, dass die Evidenz nicht ausreicht, um definitiv auszuschließen, dass Anti-EGFR-Antikörper bei BRAF-Mutation einen anderen Behandlungseffekt haben als bei BRAF Wildtyp [...].

Letztlich sind die vorliegenden Analysen durch sehr kleine Fallzahlen charakterisiert, die weder für sich genommen noch in der gemeinsamen meta-analytischen Betrachtung definitive

Schlussfolgerungen erlauben.“ Das Vorliegen einer Confounder Variable kann ebenso wenig ausgeschlossen werden.

Zusammenfassende Bewertung und ergänzende Evidenz:

Pierre Fabre betrachtet, ebenso wie der G-BA, eine patientenindividuelle Therapie als geeignete zVT im Anwendungsgebiet, widerspricht der vom G-BA vergebenen zVT jedoch insofern, als nach Ansicht von Pierre Fabre auch die Therapie mit EGFR-Inhibitoren Teil der zVT sein muss.

Die Datenlage zur Wirksamkeit verschiedener Therapieansätze beim BRAF-mutierten mKRK stellt sich als sehr limitiert dar. Dies gilt insbesondere auch für die vom G-BA als Teil der zVT benannten VEGF(R)-Inhibitoren Bevacizumab, Ramucirumab und Aflibercept. Um dies zu veranschaulichen, wurde eine Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit diesen VEGF(R)-Inhibitoren in der Indikation des BRAF-V600E-mutierten mKRK durchgeführt (18). Diese ergab insgesamt 16 Publikationen zu 15 RCT. In 9 dieser Publikationen wurden VEGF(R)-Inhibitoren enthaltende Therapieregime mit Therapieregimen ohne VEGF(R)-Inhibitoren verglichen, wobei sich 5 RCT mit der Erstlinientherapie (15, 19-23), 2 mit der Zweitlinientherapie (24, 25) und 1 RCT sowie 1 Meta-Analyse mit der Erhaltungstherapie nach Erstlinien-Induktionstherapie befassten (26, 27). Es handelte sich durchweg um Subgruppenanalysen mit Patientenzahlen zwischen 5 und 98 Patienten und damit eingeschränkter Aussagekraft. In den übrigen Publikationen wurden verschiedene VEGF(R)-Inhibitoren enthaltende Therapieregime miteinander verglichen (12, 28-32).

Demgegenüber ergab eine gleichstrukturierte Suche nach RCT mit den Anti-EGFR-Antikörpern Cetuximab und Panitumumab in dieser Indikation insgesamt 25 Publikationen zu 20 RCT (18). In 20 der Publikationen wurden Anti-EGFR-Antikörper enthaltende Therapien mit Therapien ohne Anti-EGFR-Antikörper verglichen. Dabei untersuchten 9 RCT und 2 Meta-Analysen Erstlinientherapien (15, 19, 22, 23, 33-40) und 6 RCT Therapien ab der Zweitlinie (25, 41-45); die übrigen 3 Meta-Analysen untersuchten Kombinationen unterschiedlicher Therapielinien (9, 10, 46); hierunter die bereits zuvor geschilderten beiden Meta-Analysen zum Vergleich der Chemotherapie plus Anti-EGFR-Antikörper vs. alleinige Chemotherapie; die dritte Meta-Analyse befasst sich lediglich mit der Etablierung eines Prognose-Scores. Auch hier handelte es sich durchweg um Subgruppenanalysen mit Patientenzahlen zwischen 5 und 98 Patienten. In den übrigen Publikationen wurden verschiedene Anti-EGFR-Antikörper enthaltende Therapieregime miteinander verglichen (47-50).

In 4 RCT wurde die Therapie mit VEGF(R)-Inhibitoren direkt mit der Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern verglichen (15, 19, 22, 25). In keiner der RCT konnte in der Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieprinzipien gezeigt werden.

Die durchgeführten Recherchen bestätigen, dass die bisherige Datenlage zum BRAF-mutierten mKRK, hier exemplarisch gezeigt für Anti-EGFR-Antikörper und VEGF(R)-Inhibitoren, limitiert ist und zudem ganz überwiegend aus Subgruppenanalysen größerer Studien zur Gesamtpopulation in heterogenen Therapiesituationen besteht. Auf dieser Basis lässt sich die

Entscheidung des G-BA, die VEGF(R)-Inhibitoren als Bestandteil der zVT zu benennen, die Anti-EGFR-Antikörper jedoch auszuschließen, nicht nachvollziehen.

Wie oben geschildert, stammen Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit dieser beiden Therapieansätze somit aus Vergleichen gegen Chemotherapie oder aus unterpowernten Subgruppenvergleichen der beiden Prinzipien (zwischen 5 und 98 Patienten).

Hinzu kommt, dass es – aufgrund der etwas breiteren Datenlage – bislang ausschließlich für die Anti-EGFR-Therapie zwei meta-analytische Untersuchungen zum Vergleich von Chemotherapie plus Anti-EGFR-Therapie mit Chemotherapie alleine gibt, die beide übereinstimmend einen Trend im PFS und OS zugunsten der Anti-EGFR-Therapie zeigen, ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz erreicht wird (9, 10). Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien und der geringen Fallzahlen der inkludierten BRAF-Subpopulationen sind statistisch signifikante Effekte in dieser prognostisch sehr ungünstigen Patientenpopulation im Rahmen solcher Untersuchungen auch nicht zu erwarten. Beide Meta-Analysen fanden in der Evidenzsynopse des G-BA keine Erwähnung (4).

In der Zusammenschau kommen die Leitlinien zu der Auffassung, dass sich die Datenlage in Bezug auf die Anti-EGFR-Therapie kontrovers darstellt. Jedoch wird diese Therapie in keiner Leitlinie explizit ausgeschlossen. Demgegenüber fußen Empfehlungen zur VEGF(R)-gerichteten Therapie – so sie in den Leitlinien für spätere Therapielinien angegeben sind – nicht auf entsprechenden Untersuchungen dieser Therapieschemata, sondern in Ermangelung entsprechender Daten auf einer Extrapolation der Erstlinienempfehlungen in Verbindung mit der geschilderten Anti-EGFR-Kontroverse.

Die für den deutschen Versorgungskontext maßgebliche S3-Leitlinie kommt in Bezug auf die Anti-EGFR-Therapien folgerichtig zu dem Schluss (17): „Letztlich sind die vorliegenden Analysen durch kleine Fallzahlen charakterisiert, die weder für sich genommen noch in der gemeinsamen metaanalytischen Betrachtung definitive Schlussfolgerungen erlauben.“

Eine Subgruppenanalyse der FIRE3-Studie (FOLFIRI + Cetuximab vs. FOLFIRI + Bevacizumab (15)) und die Ergebnisse der VOLFI-Studie (FOLFOXIRI + Panitumumab vs. FOLFOXIRI (16)), die beide eine adäquate Wirksamkeit der EGFR-Inhibition in der BRAF-mutierten Population zeigten, wurden in den bisherigen Leitlinien nicht berücksichtigt und finden derzeit nur in den panasiatischen ESMO-Leitlinien Erwähnung (14). In diesen Leitlinien wird bereits darauf verwiesen, dass die Einschätzung zur EGFR-Inhibition unter Berücksichtigung dieser neuen Ergebnisse weiter diskutiert werden sollte.

Nach § 6 Abs. 3 Nr. 4 der Verfahrensordnung (VerfO) soll die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet gehören. Dazu zählen auch die EGFR-Inhibitoren. Sie sind generell zur Behandlung des mKRR arzneimittelrechtlich zugelassen (51, 52).

Eine Auswertung des Tumorregisters Kolorektales Karzinom (TKK) zeigt, dass Anti-EGFR-Therapien bei Patienten mit BRAF-Mutation durchaus zur Anwendung kommen und bei diesen

Patienten eine Wirksamkeit aufweisen (53). In die TKK-Analyse zum Datenschnitt am 15.03.2020 gingen alle Patienten ein, für die ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie eine Dokumentation vorliegt und die ab Januar 2018 in das Register eingeschlossen wurden, da ab diesem Zeitpunkt eine systematische Erfassung des BRAF-Mutationsstatus erfolgte (492 Patienten aus 92 Zentren). 50,6% der 492 Patienten wurden vor Beginn der Erstlinie auf eine BRAF-Mutation getestet; bei weiteren 15,7% erfolgte der Test im Laufe der palliativen Behandlung. Insgesamt wiesen 46 Patienten (d. h. 9,3% aller 492 Patienten bzw. 14,0% der 329 BRAF-getesteten Patienten) einen BRAF-positiven Tumor auf, bei 35 der 46 Patienten (76,1%) war der BRAF-Status bereits vor der Erstlinientherapie bekannt. In Tabelle 3-1 werden die Patienten- und Krankheitscharakteristika der BRAF-mutierten Kohorte aus dem TKK-Register insgesamt und differenziert nach Art der Erstlinientherapie aufgeführt.

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

Tabelle 3-1: Demografische und Krankheitscharakteristika der BRAF-mutierten Subgruppe aus dem TKK-Register

TKK REGISTER	Alle BRAF ^{mt} Patienten ^a n=46	BRAF ^{mt} Patienten ^a mit Anti-EGFR in der Erstlinie n=7	BRAF ^{mt} Patienten ^a ohne Anti-EGFR in der Erstlinie n=39	BRAF ^{mt} Patienten ^a mit Anti-VEGF(R) in der Erstlinie n=36	BRAF ^{mt} Patienten ^a ohne Anti-VEGF(R) in der Erstlinie n=10	BRAF ^{mt} Patienten ^a mit alleiniger Chemotherapie in der Erstlinie n=4
Demografische Charakteristika						
Alter (Jahre) ^b						
MW (Sd)	69,2 (8,49)	70,3 (7,05)	68,9 (8,79)	68,9 (8,86)	69,9 (7,38)	69,7 (8,03)
Median	68,6	71,7	68,5	68,3	70,7	71,2
Min; Max	51,7; 83,4	57,9; 78,7	51,7; 83,4	51,7; 83,4	57,9; 78,7	58,9; 77,3
Geschlecht, n (%)						
Männlich	21 (45,7)	4 (57,1)	17 (43,6)	14 (38,9)	7 (70,0)	3 (75,0)
Weiblich	25 (54,3)	3 (42,9)	22 (56,4)	22 (61,1)	3 (30,0)	1 (25,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika						
Charlson-Komorbiditätsindex^{c,d}, n (%)						
0	38 (82,6)	4 (57,1)	34 (87,2)	31 (86,1)	7 (70,0)	4 (100)
1	3 (6,5)	2 (28,6)	1 (2,6)	1 (2,8)	2 (20,0)	0 (0,0)
≥2	5 (10,9)	1 (14,3)	4 (10,3)	4 (11,1)	1 (10,0)	0 (0,0)
ECOG-PS^e, n (%)						
0	23 (50,0)	3 (42,9)	20 (51,3)	19 (52,8)	4 (40,0)	1 (25,0)
1	22 (47,8)	4 (57,1)	18 (46,2)	16 (44,4)	6 (60,0)	3 (75,0)
2	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zeit ab Erstdiagnose bis Start der Erstlinie (Monate)^e						
N	14	1	13	12	2	1
MW (Sd)	20,0 (27,08)	63,9 (n.z.)	16,7 (24,94)	17,7 (25,76)	34,2 (42,03)	4,5 (n.z.)
Median	5,7	63,9	4,5	5,7	34,2	4,5

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

TKK REGISTER	Alle BRAF^{mt} Patienten^a n=46	BRAF^{mt} Patienten^a mit Anti-EGFR in der Erstlinie n=7	BRAF^{mt} Patienten^a ohne Anti-EGFR in der Erstlinie n=39	BRAF^{mt} Patienten^a mit Anti-VEGF(R) in der Erstlinie n=36	BRAF^{mt} Patienten^a ohne Anti-VEGF(R) in der Erstlinie n=10	BRAF^{mt} Patienten^a mit alleiniger Chemotherapie in der Erstlinie n=4
Min; Max	0,4; 88,0	63,9; 63,9	0,4; 88,0	0,4; 88,0	4,5; 63,9	4,5; 4,5
Stadium IV bei Erstdiagnose, n (%)						
Stadium IV	32 (69,6)	6 (85,7)	26 (66,7)	24 (66,7)	8 (80,0)	3 (75,0)
Lokalisation des Primärtumors^f, n (%)						
Linkes Kolon	20 (43,5)	4 (57,1)	16 (41,0)	16 (44,4)	4 (40,0)	1 (25,0)
Rechtes Kolon	25 (54,3)	3 (42,9)	22 (56,4)	19 (52,8)	6 (60,0)	3 (75,0)
Unbekannt	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
RAS-Status, n (%)						
Mutation	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (5,1)	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wildtyp	38 (82,6)	6 (85,7)	32 (82,1)	30 (83,3)	8 (80,0)	3 (75,0)
Ohne Angabe/ unbekannt	6 (13,0)	1 (14,3)	5 (12,8)	4 (11,1)	2 (20,0)	1 (25,0)
MSI-Status, n (%)						
Hoch (MSI-H)	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (5,1)	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mikrosatellitenstabil (MSS)	14 (30,4)	2 (28,6)	12 (30,8)	12 (33,3)	2 (20,0)	1 (25,0)
Niedrig (MSI-L)	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (5,1)	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	28 (60,9)	5 (71,4)	23 (59,0)	20 (55,6)	8 (80,0)	3 (75,0)

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

TKK REGISTER	Alle BRAF ^{mt} Patienten ^a n=46	BRAF ^{mt} Patienten ^a mit Anti-EGFR in der Erstlinie n=7	BRAF ^{mt} Patienten ^a ohne Anti-EGFR in der Erstlinie n=39	BRAF ^{mt} Patienten ^a mit Anti-VEGF(R) in der Erstlinie n=36	BRAF ^{mt} Patienten ^a ohne Anti-VEGF(R) in der Erstlinie n=10	BRAF ^{mt} Patienten ^a mit alleiniger Chemotherapie in der Erstlinie n=4
<p>a: Patienten mit mKRK, die zwischen 01/2018 und 12/2018 zu Beginn ihrer palliativen Erstlinie eingeschlossen wurden. b: Zu Beginn der palliativen Erstlinie. c: Bei Einschluss in das TKK-Register. d: Der Charlson-Komorbiditätsindex gibt an, inwieweit Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in das TKK-Register durch Begleiterkrankungen belastet waren (nach Quan et al., 2011 (54); Spanne: 0–24). e: Für diese Berechnungen wurden Patienten ausgeschlossen, die schon bei Primärdiagnose metastasiert waren. f: Linksseitig: Flexura splenica, Colon descendens, Colon sigmoideum, Rektum; Rechtsseitig: Appendix vermiformis, Colon caecum, Colon ascendens, Flexura hepatica, Colon transversum.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSI-H: MSI high; MSI-L: MSI low; MSS: Mikrosatellitenstabil; mt: Mutiert; MW: Mittelwert, n.z.: Nicht zutreffend; RAS: Rat Sarcoma Protoonkogen; Sd: Standardabweichung; TKK: Tumorregister Kolorektales Karzinom; VEGF(R): Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors</p> <p>Quelle: (53)</p>						

Insgesamt zeigte die BRAF-mutierte Subgruppe des TKK-Registers für diese Entität typische Patienten- und Krankheitscharakteristika. Im Median waren die Patienten 68,6 Jahre alt, etwas häufiger weiblich (54,3%) und wiesen zur Hälfte einen ECOG-PS von 0 (50,0%) sowie zur Hälfte eine ECOG-PS von 1 (47,8%) bis 2 (2,2%) auf. 69,6% der Patienten befanden sich bei Diagnosestellung im Stadium IV. Die Mehrheit wies rechtsseitige Primärtumoren auf (54,3%). Die mit einer Anti-EGFR-Therapie im Rahmen der Erstlinie behandelten Patienten (7/46 Patienten; 15,2%) waren im Median etwas älter (71,7 Jahre), etwas häufiger männlich (57,1%) und tendenziell in einem etwas schlechteren Allgemeinzustand als die Gesamtkohorte (ECOG-PS ≥ 1 : 57,1% [50,0% in der Gesamtkohorte]; Charlson-Komorbiditätsindex ≥ 1 : 42,9% [17,4% in der Gesamtkohorte]).

In Tabelle 3-2 werden die Therapiecharakteristika sowie die Outcome-Parameter der BRAF-mutierten Kohorte aus dem TKK-Register insgesamt und differenziert nach Behandlungsart in der betreffenden Therapielinie aufgeführt.

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

Tabelle 3-2: Therapiecharakteristika und Outcome-Parameter der BRAF-mutierten Subgruppe aus dem TKK-Register

TKK REGISTER	Alle BRAF ^{mt} Patienten	BRAF ^{mt} Patienten mit Anti-EGFR in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten ohne Anti-EGFR in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten mit Anti-VEGF(R) in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten ohne Anti-VEGF(R) in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten mit alleiniger Chemotherapie in der betreffenden Therapielinie
Therapie- und Outcome-Parameter						
Palliative Erstlinientherapie^{a,b}						
<i>Art der Therapie, n (%)</i>						
N	46	7	39	36	10	4
Chemotherapie + Anti-VEGF(R)	35 (76,1)	-	35 (89,7)	35 (97,2)	-	-
Chemotherapie + Anti-EGFR	6 (13,0)	6 (85,7)	-	-	6 (60,0)	-
Chemotherapie alleine	4 (8,7)	-	4 (10,3)	-	4 (40,0)	4 (100)
Chemotherapie + Anti-VEGF(R)/EGFR	1 (2,2)	1 (14,3)	-	1 (2,8)	-	-
...dabei Einsatz von Irinotecan	31 (67,4)	5 (71,4)	26 (66,7)	26 (72,2)	5 (50,0)	1 (25,0)
...dabei Einsatz von Oxaliplatin	27 (58,7)	3 (42,9)	24 (61,5)	20 (55,6)	7 (70,0)	4 (100)
Outcome der Therapie						
Tumoransprechen (ORR) ^c n/N (%)	11/46 (23,9)	2/7 (28,6)	9/39 (23,1)	9/36 (25,0)	2/10 (20,0)	0/4 (0,0)
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^d n/N (%)	34/46 (73,9)	4/7 (57,1)	30/39 (76,9)	27/36 (75,0)	7/10 (70,0)	4/4 (100)
Median (Monate) [95%-KI]	8,3 [6,8; 9,0]	7,4 [1,4; NE]	8,6 [6,4; 9,1]	8,6 [7,8; 9,5]	6,0 [0,7; NE]	2,9 [0,7; 4,7]

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

TKK REGISTER	Alle BRAF ^{mt} Patienten	BRAF ^{mt} Patienten mit Anti-EGFR in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten ohne Anti-EGFR in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten mit Anti-VEGF(R) in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten ohne Anti-VEGF(R) in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten mit alleiniger Chemotherapie in der betreffenden Therapielinie
Gesamtüberleben (OS) ^e n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	30/46 (65,2) 14,8 [11,5; 17,4]	3/7 (42,9) 20,2 [11,2; 20,2]	27/39 (69,2) 13,4 [9,8; 16,4]	24/36 (66,7) 14,8 [11,5; 17,4]	6/10 (60,0) 11,5 [0,7; 20,2]	4/4 (100) 5,9 [0,7; 11,5]
Palliative Zweitlinientherapie^{b,f}						
Art der Therapie, n (%)						
N	26	4	22	17	9	6
Chemotherapie + Anti-VEGF(R)	16 (61,5)	-	16 (72,7)	16 (94,1)	-	-
Chemotherapie + Anti-EGFR	3 (11,5)	3 (75,0)	-	-	3 (33,3)	-
Chemotherapie alleine	6 (23,1)	-	6 (27,3)	-	6 (66,7)	6 (100)
Chemotherapie + Anti-VEGF(R)/EGFR	1 (3,8)	1 (25,0)	-	1 (5,9)	-	-
...dabei Einsatz von Irinotecan	14 (53,8)	3 (75,0)	11 (50,0)	9 (52,9)	5 (55,6)	3 (50,0)
...dabei Einsatz von Oxaliplatin	10 (38,5)	0 (0,0)	10 (45,5)	8 (47,1)	2 (22,2)	2 (33,3)
Outcome der Therapie						
Tumoransprechen (ORR) ^c n/N (%)	2/26 (7,7)	1/4 (25,0)	1/22 (4,5)	1/17 (5,9)	1/9 (11,1)	0/6 (0,0)

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

TKK REGISTER	Alle BRAF^{mt} Patienten	BRAF^{mt} Patienten mit Anti-EGFR in der betreffenden Therapielinie	BRAF^{mt} Patienten ohne Anti-EGFR in der betreffenden Therapielinie	BRAF^{mt} Patienten mit Anti-VEGF(R) in der betreffenden Therapielinie	BRAF^{mt} Patienten ohne Anti-VEGF(R) in der betreffenden Therapielinie	BRAF^{mt} Patienten mit alleiniger Chemotherapie in der betreffenden Therapielinie
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^d n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	19/26 (73,1) 4,6 [1,6; 5,6]	4/4 (100) 2,0 [0,4; 2,8]	15/22 (68,2) 5,1 [1,6; 7,9]	12/17 (70,6) 5,1 [2,5; 7,9]	7/9 (77,8) 1,6 [0,4; NE]	4/6 (66,7) 1,2 [0,5; NE]
Gesamtüberleben (OS) ^e n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	18/26 (69,2) 7,6 [4,8; 11,9]	3/4 (75,0) 5,7 [0,4; NE]	15/22 (68,2) 7,7 [4,8; 11,9]	12/17 (70,6) 7,4 [4,8; 7,9]	6/9 (66,7) 7,7 [0,4; NE]	4/6 (66,7) 7,7 [0,8; NE]
Palliative Drittlinietherapie^{b,g}						
Art der Therapie, n (%)						
N	9	1	8	2	7	6
Chemotherapie + Anti-VEGF(R)	2 (22,2)	-	2 (25,0)	2 (100)	-	-
Chemotherapie + Anti-EGFR	1 (11,1)	1 (100)	-	-	1 (14,3)	-
Chemotherapie alleine	6 (66,7)	-	6 (75,0)	-	6 (85,7)	6 (100)
Chemotherapie + Anti-VEGF(R)/EGFR	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	-
... dabei Einsatz von Irinotecan	2 (22,2)	1 (100)	1 (12,5)	1 (50,0)	1 (14,3)	0 (0,0)
... dabei Einsatz von Oxaliplatin	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

TKK REGISTER	Alle BRAF ^{mt} Patienten	BRAF ^{mt} Patienten mit Anti-EGFR in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten ohne Anti-EGFR in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten mit Anti-VEGF(R) in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten ohne Anti-VEGF(R) in der betreffenden Therapielinie	BRAF ^{mt} Patienten mit alleiniger Chemotherapie in der betreffenden Therapielinie
Outcome der Therapie						
Tumoransprechen (ORR) ^c n/N (%)	1/9 (11,1)	0/1 (0,0)	1/8 (12,5)	1/2 (50,0)	0/7 (0,0)	0/6 (0,0)
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^d n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	9/9 (100) 1,7 [0,3; 5,1]	1/1 (100) 1,6 [n.z.]	8/8 (100) 2,1 [0,3; 5,1]	2/2 (100) 7,4 [5,1; 9,6]	7/7 (100) 1,6 [0,3; 2,5]	6/6 (100) 1,6 [0,3; 3,8]
Gesamtüberleben (OS) ^e n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	8/9 (88,9) 2,5 [1,5; 12,9]	0/1 (0,0) n.z.	8/8 (100) 2,4 [1,5; 5,9]	2/2 (100) 9,0 [5,1; 12,9]	6/7 (85,7) 2,2 [1,5; 5,9]	6/6 (100) 2,1 [1,5; 5,9]
<p>a: Patienten, die im Jahr 2018 ihre palliative Erstlinientherapie begonnen haben.</p> <p>b: Die Patienten- und Krankheitscharakteristika differenziert nach Behandlungsart sind für die Erstlinie in Tabelle 3-1 angegeben; für die Zweit- und Drittlinie sind diese Daten im Registerbericht (Tabellen 14 und 15) zu finden (53).</p> <p>c: Rate der Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR).</p> <p>d: Progressionsfreies Überleben auf Basis der Kaplan-Meier-Methode. Ereignis: Progress in der betreffenden Therapielinie. Zensurzeitpunkt: Falls vorhanden: Beginndatum der nachfolgenden Therapielinie, ansonsten Datum des letzten dokumentierten Patientenkontakt im eCRF.</p> <p>e: Gesamtüberleben auf Basis der Kaplan-Meier Methode. Ereignis: Tod. Zensurzeitpunkt: Datum des letzten dokumentierten Patientenkontakts im eCRF.</p> <p>f: Patienten, die im Jahr 2018 ihre palliative Erstlinientherapie begonnen haben und bis zum Datenschnitt am 15.03.2020 bereits eine palliative Zweitlinientherapie begonnen haben.</p> <p>g: Patienten, die im Jahr 2018 ihre palliative Erstlinientherapie begonnen haben und bis zum Datenschnitt am 15.03.2020 bereits eine palliative Drittlinientherapie begonnen haben.</p> <p>Anti-EGFR: gegen EGFR gerichtet Therapeutika (Cetuximab, Panitumumab); Anti-VEGF(R): gegen VEGF bzw. VEGFR gerichtet Therapeutika (Aflibercept, Bevacizumab, Ramucirumab); Anti-VEGF(R)/EGFR: Wechsel von einem Anti-VEGF(R)- auf ein Anti-EGFR-Therapeutikum oder umgekehrt; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CR: Vollständiges Ansprechen; eCRF: Elektronischer Fallerfassungsbogen; EGFR: Rezeptor des endothelialen Wachstumsfaktors; KI: Konfidenzintervall; mt: Mutiert; NE: Nicht berechenbar; n.z.: Nicht zutreffend; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; TKK: Tumorregister Kolorektales Karzinom; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors.</p> <p>Quelle: (53)</p>						

Eine Anti-EGFR-Erstlinientherapie erhielten 7 der 46 in der Erstlinie behandelten BRAF-mutierten Patienten (15,2%), 4 der 26 Patienten in der Zweitlinie (15,4%) und 1 der 9 Patienten in der Drittlinie (11,1%). Irinotecan wurde in den BRAF-mutierten Patienten des TKK-Registers in allen drei Therapielinien häufig eingesetzt (22,2 bis 67,4%).

Die Betrachtung der Outcome-Parameter in der Erstlinie zeigt keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf das Tumoransprechen und das progressionsfreie Überleben zwischen Anti-EGFR- und Anti-VEGF(R)-therapierten Patienten (ORR: 28,6 vs. 25,0%; medianes PFS: 7,4 vs. 8,6 Monate); das mediane Gesamtüberleben lag in der Anti-EGFR-therapierten Gruppe tendenziell etwas höher (20,2 Monate gegenüber 14,8 Monaten). Die schlechtesten Outcome-Parameter zeigten sich in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie. Bei der Interpretation dieser Daten sind jedoch die z. T. limitierten Fallzahlen zu beachten.

Ob der geringen Fallzahlen in der Zweit- und insbesondere in der Drittlinie ist die Aussagekraft der betreffenden Therapie-Outcome-Daten begrenzt, jedoch zeigt sich kein offensichtlicher Unterschied zwischen den untersuchten Therapiearten. Tumoransprechen tritt in dieser Situation nur noch selten auf, konnte aber sowohl unter Anti-EGFR- als auch unter Anti-VEGF(R)-Therapie beobachtet werden (1/4 und 1/17 Patienten in der Zweitlinie; 0/1 und 1/2 Patienten in der Drittlinie).

Ergänzende Evidenz aus dem Epidemiologie-Projekt MORSE-CRC

Diese geschilderten Daten werden weiterhin unterstützt durch eine retrospektive epidemiologische Datenerhebung, die von Pierre Fabre durchgeführt wurde (55). In die Analyse zum Dokumentationsschluss am 30.04.2020 gingen Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem Kolorektalkarzinom ein, deren Erstlinienbehandlung nach dem 01. Januar 2016 begonnen wurde (42 Patienten aus insgesamt 20 teilnehmenden Zentren in der DACH-Region). 81,0% der 42 Patienten wurden vor Beginn der Erstlinie auf eine BRAF-Mutation getestet; bei weiteren 4,8% erfolgte der Test im Laufe der palliativen Erstlinienbehandlung.

Insgesamt zeigte die dokumentierte Patientenpopulation die für diese Entität typischen Patienten- und Krankheitscharakteristika. Im Median waren die Patienten 64,5 Jahre alt, etwa zur Hälfte weiblich (47,6%) und wiesen zu etwas mehr als der Hälfte einen ECOG-PS von 0 (57,5%) sowie einen ECOG-PS von 1 (37,5%) bis 2 (5,0%) auf. 71,4% der Patienten befanden sich bei Diagnosestellung im Stadium IV. 47,6% der Patienten wiesen rechtsseitige Primärtumoren auf. Zum Zeitpunkt der Stadium IV-Diagnose aller 42 Patienten wiesen 9,5% einen MSI-H Status auf (42,9% nicht getestet). Die mit einer Anti-EGFR-basierten Therapie im Rahmen der Erstlinie behandelten Patienten (9/42 Patienten; 21,4%) waren im Median etwas jünger (63,0 Jahre), häufiger männlich (77,8%) und tendenziell in einem etwas besseren Allgemeinzustand als die Gesamtkohorte (ECOG-PS 0: 62,5% [57,5% in der Gesamtkohorte]).

Eine Anti-EGFR-Erstlinientherapie erhielten 9 der 42 in der Erstlinie behandelten BRAF-V600E-mutierten Patienten (21,4%). Irinotecan wurde in den BRAF-mutierten Patienten der MORSE-CRC Auswertung in der Erstlinientherapie häufig eingesetzt (61,9%).

Die Betrachtung der Outcome-Parameter in der Erstlinie zeigt keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf das Tumoransprechen zwischen Anti-EGFR- und Anti-VEGF(R)-basiert therapierten Patienten (ORR: 44,4 vs. 36,4%). Das schlechteste Outcome zeigte sich in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie. Bei der Interpretation dieser Daten sind jedoch die z. T. limitierten Fallzahlen zu beachten.

Ergänzende Evidenz aus der BEACON-CRC-Studie

Der bereits aus dem TKK-Register sowie dem Epidemiologie-Projekt MORSE-CRC ersichtliche, häufige Routineeinsatz sowohl einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie als auch von EGFR-Inhibitoren wird zudem gestützt durch die Analyse der Folgetherapien nach Studienbehandlung aus der BEACON-CRC-Studie (siehe hierzu auch Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.1 sowie 4.3.1.3.1.3.3).

Irinotecan-haltige Folgetherapien in den beiden Therapiearmen (ENCO/CETUX vs. Kontrolle [Irinotecan oder FOLFIRI, jeweils plus Cetuximab]; siehe dazu auch Modul 4, Tabelle 4-38):

- Erste Folgetherapie: Eine Irinotecan-basierte Folgetherapie erhielten 49 von 120 (40,8%) bzw. 29 von 112 Patienten (25,9%), während eine Oxaliplatin-basierte Folgetherapie nur bei 8 von 120 (6,7%) bzw. 16 von 112 Patienten (14,3%) zum Einsatz kam; eine Oxaliplatin + Irinotecan Kombination erhielten 5 von 120 (4,2%) bzw. 6 von 112 (5,4%) Patienten.
- Zweite Folgetherapie: Eine Irinotecan-basierte Folgetherapie erhielten 3 von 23 (13,0%) bzw. 6 von 44 Patienten (13,6%), während eine Oxaliplatin-basierte Folgetherapie nur bei 2 von 23 (8,7%) bzw. 4 von 44 Patienten (9,1%) zum Einsatz kam; eine Oxaliplatin + Irinotecan Kombination erhielten 3 von 23 (13,0%) bzw. 3 von 44 (6,8%) Patienten.

Anti-EGFR-Folgetherapien in den beiden Therapiearmen (ENCO/CETUX vs. Kontrolle [Irinotecan oder FOLFIRI, jeweils plus Cetuximab]; siehe dazu auch Modul 4, Tabelle 4-38):

- Erste Folgetherapie: Eine Anti-EGFR-Therapie (alleine oder in Kombination mit Chemotherapie) kam – bei bekanntem BRAF-Mutationsstatus – bei 5 von 120 (4,2%) bzw. 12 von 112 Patienten (10,7%) zum Einsatz.
- Zweite Folgetherapie: Eine Anti-EGFR-Therapie (alleine oder in Kombination mit Chemotherapie) kam – bei bekanntem BRAF-Mutationsstatus – bei 2 von 23 (8,7%) bzw. 2 von 44 Patienten (4,5%) zum Einsatz.

Zusammenfassendes Fazit:

In der Versorgungsrealität findet die Chemotherapie-basierte (inkl. Irinotecan) EGFR-Inhibition bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK häufig Anwendung und weist in dieser Entität eine gewisse Wirksamkeit auf, die jedoch – wie für alle bisherigen Therapieoptionen inkl. der Anti-VEGF(R)-Therapie – limitiert ist. Zu diesem Schluss kommt auch die aktuelle S3-Leitlinie Kolorektalkarzinom (17), die vor dem Hintergrund der Daten aus der FIRE-3-Studie folgende Aussage trifft: „Diese Analyse führte zu der Hypothese, dass gleichermaßen,

weder eine anti-EGFR- noch eine anti-VEGF-Strategie, in der Lage sind, das therapeutische Ergebnis zu verbessern.“

Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Therapie ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse. Auf Basis der schlechten Datenlage, die für die Zulassungspopulation gleichermaßen für alle als zVT erwogenen Therapieoptionen besteht, entspricht es dem Konsens der Fachkreise, dass auch die EGFR-Inhibitoren eine Therapieoption darstellen. Gerade weil sich aufgrund der insgesamt schlechten Datenlage für die Zulassungspopulation – wie der G-BA in seiner Niederschrift darlegt – kein Behandlungsstandard herausgebildet hat, wäre es nicht sachgerecht, die EGFR-Inhibitoren unberücksichtigt zu lassen. Der jetzige Therapiestandard wird auch durch die EGFR-Inhibitoren geprägt. Ob diese Therapie Vorteile im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hat, ist Bestandteil der weiteren Evaluierung, schließt aber ihre Berücksichtigung als Teil der zVT nicht aus, denn dafür ist ein Überlegenheitsnachweis für die EGFR-Inhibitoren nicht erforderlich.

Die Nichtberücksichtigung der EGFR-Inhibitoren durch den G-BA legt nahe, dass diese Therapie nicht zweckmäßig im Sinne des § 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V ist. Daraus könnte in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die Schlussfolgerung abgeleitet werden, dass die EGFR-Inhibitoren nicht zulasten der GKV eingesetzt werden können. Gerade angesichts des hohen therapeutischen Bedarfs für die hier relevante Patientengruppe und der generell schlechten Evidenzlage für die bisher eingesetzten Therapieoptionen ist es jedoch nicht angemessen, mittelbar die EGFR-Therapien von der Versorgung auszuschließen. Auch um diese implizite Wirkung zu vermeiden, ist es richtig, die EGFR-Inhibitoren explizit als Therapieoption in die zVT miteinzubeziehen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zu Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA und der Fachinformation. Angaben zu Therapieempfehlungen wurden aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sowie weiteren Veröffentlichungen zum Thema entnommen. Die Informationen aus dem TKK stammen aus einer im Auftrag von Pierre Fabre durchgeführten aktuellen Registeranalyse. Um den Umfang der vorhandenen Evidenz zu Anti-EGFR-Antikörpern bzw. VEGF(R)-Inhibitoren miteinander zu vergleichen, wurde eine Literaturrecherche nach RCT in der Indikation des BRAF-V600E-mutierten mKRK und den entsprechenden Interventionen durchgeführt. Die Suche erfolgte über die Plattform OVID in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik der Recherche sowie Angaben zur Anzahl der identifizierten Treffer sind in einem gesonderten Dokument enthalten (18).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Mektovi® 15 mg Filmtabletten (Stand 11/2018) - Binimetinib. 2018.
2. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2020) - Encorafenib. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-219. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2019-B-219, Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab (Stand: November 2019). 2019.
5. Alberta Health Services. Metastatic Colorectal Cancer - Clinical Practice Guideline GI-003, Version 10 (Effective Date: February, 2018). 2018. Verfügbar unter: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>. [Zugriff am: 24.03.2020]
6. Atreya CE, Corcoran RB, Kopetz S. Expanded RAS: refining the patient population. J Clin Oncol. 2015;33(7):682-5.
7. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida - TUMORI DEL COLON. 2019. Verfügbar unter: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Colon-1.pdf. [Zugriff am: 05.05.2020]
8. Salvatore L, Aprile G, Arnoldi E, Aschele C, Carnaghi C, Cosimelli M, et al. Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). ESMO Open. 2017;2(1):e000147.
9. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2015;51(5):587-94.
10. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2015;112(12):1888-94.
11. Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer (Systemic therapy molecular pathology). 2018. [Zugriff am: 25.03.2020]
12. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15.
13. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
14. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with

- metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2018;29(1):44-70.
15. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer.* 2017;79:50-60.
 16. Geissler M, Martens UM, Knorrnschild R, Greeve J, Florschuetz A, Tannapfel A, et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 5):159.
 17. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, 2019, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2019.
 18. Pierre Fabre Pharma GmbH. Dokumentation der Informationsbeschaffung zur Suche nach RCT mit Anti-EGFR-Antikörpern oder VEGF(R)-Inhibitoren beim BRAF-V600E-mutierten mKRC. 2020.
 19. Innocenti F, Ou FS, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1217-27.
 20. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(13):981-9.
 21. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2675-82.
 22. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(8):1179-90.
 23. Tol J, Dijkstra JR, Klomp M, Teerenstra S, Dommerholt M, Vink-Borger ME, et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *Eur J Cancer.* 2010;46(11):1997-2009.
 24. Yoshino T, Portnoy DC, Obermannova R, Bodoky G, Prausova J, Garcia-Carbonero R, et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE-a global phase III study. *Ann Oncol.* 2019;30(1):124-31.
 25. Shitara K, Yonesaka K, Denda T, Yamazaki K, Moriwaki T, Tsuda M, et al. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1843-50.
 26. Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, Lacle MM, Willems SM, Offerhaus GJA, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: Updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2128-34.
 27. Goey KKH, Elias SG, Hinke A, Van Oijen MGH, Punt CJA, Hegewisch-Becker S, et al. Clinicopathological factors influencing outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidine and bevacizumab maintenance treatment vs

- observation: An individual patient data metaanalysis of two phase 3 trials. *Br J Cancer*. 2017;117(12):1768-76.
28. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Bergamo F, Cortesi E, Tomasello G, et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1528-34.
 29. Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Uhlig J, Schenk M, et al. Sequential Versus Combination Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Using Fluoropyrimidines, Irinotecan, and Bevacizumab: A Randomized, Controlled Study-XELAVIRI (AIO KRK0110). *J Clin Oncol*. 2019;37(1):22-32.
 30. Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, Xiong H, Somer B, Lenz HJ, et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist*. 2019;24(7):921-32.
 31. Jonker DJ, Tang PA, Kennecke H, Welch SA, Cripps MC, Asmis T, et al. A Randomized Phase II Study of FOLFOX6/Bevacizumab With or Without Pelareorep in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: IND.210, a Canadian Cancer Trials Group Trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):231-9.e7.
 32. Zhou M, Yu P, Davin DBH, Li Y, Wang Y, Fu L, et al. Is FOLFOXIRI alone or combined with targeted therapy administered as first-line treatment a reasonable choice for most patients with mCRC? Systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(37):62339-48.
 33. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011-9.
 34. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zube A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1535-46.
 35. Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: Final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *Br J Cancer*. 2017;116(10):1271-8.
 36. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pylhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1755-62.
 37. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet*. 2011;377(9783):2103-14.
 38. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-34.
 39. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer*. 2012;48(10):1466-75.

40. Cui D, Cao D, Yang Y, Qiu M, Huang Y, Yi C. Effect of BRAF V600E mutation on tumor response of anti-EGFR monoclonal antibodies for first-line metastatic colorectal cancer treatment: A meta-analysis of randomized studies. *Mol Biol Rep.* 2014;41(3):1291-8.
41. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(24):5469-79.
42. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): A prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(8):749-59.
43. Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, Hanson JE, O'Callaghan CJ, Marginean C, et al. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.17. *Clin Cancer Res.* 2014;20(3):744-53.
44. Kim TW, Elme A, Park JO, Udrea AA, Kim SY, Ahn JB, et al. Final Analysis of Outcomes and RAS/BRAF Status in a Randomized Phase 3 Study of Panitumumab and Best Supportive Care in Chemorefractory Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(3):206-14.
45. Peeters M, Oliner KS, Parker A, Siena S, Van Cutsem E, Huang J, et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(7):1902-12.
46. Siena S, Rivera F, Taieb J, Peeters M, Prenen H, Koukakis R, et al. Survival Outcomes in Patients With RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer Classified According to Kohne Prognostic Category and BRAF Mutation Status. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(1):50-7.e8.
47. Modest DP, Jung A, Moosmann N, Laubender RP, Giessen C, Schulz C, et al. The influence of KRAS and BRAF mutations on the efficacy of cetuximab-based first-line therapy of metastatic colorectal cancer: an analysis of the AIO KRK-0104-trial. *Int J Cancer.* 2012;131(4):980-6.
48. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632-43.
49. ClinicalTrials.gov. NCT02164916 (S1406) - Titel: Phase II Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164916?term=s1406&draw=2&rank=1>. [Zugriff am: 04.05.2020]
50. Shitara K, Yamanaka T, Denda T, Tsuji Y, Shinozaki K, Komatsu Y, et al. REVERCE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2019;30(2):259-65.
51. Amgen Europe B.V. Fachinformation Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat (Stand 09/2019) - Panitumumab. 2019.
52. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung (Stand 05/2019) - Cetuximab. 2019.

53. iOMEDICO AG. Tumorregister Kolorektales Karzinom - Sonderauswertung: BRAF-Mutationsstatus bei Patienten mit mCRC: Testungsrate, Behandlung und Outcome (Modul A und B). 2020.
54. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-82.
55. Pierre Fabre GmbH. MORSE-CRC Daten. 2020.

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.

Kolorektalkarzinome (KRK) umfassen ihrem Namen entsprechend Karzinome unterschiedlicher Lokalisationen: zum einen Karzinome des Kolons, zum anderen des Rektums. Somit werden unter dem Begriff „Kolorektales Karzinom“ die ICD-10 Codes (Weltgesundheitsorganisation [WHO]-Klassifikation ICD-10 [Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision]) C18 – C20 zusammengefasst (1). Unter ICD-10 C18 werden bösartige Neubildungen des Kolons, unter C19 bösartige Neubildungen am Rektosigmoid und unter C20 bösartige Neubildungen des Rektums verstanden. Epidemiologische Daten werden in den offiziellen Krebsregistern allerdings oft mit Analkarzinomen (ICD-10 C21, bösartige Neubildungen des Anus und des Analkanals) zusammengefasst, wobei diese nur etwa 1–2% der Erkrankungen ausmachen (2). Da sich Analkarzinome aber hinsichtlich der Pathogenese und Risikofaktoren von KRK unterscheiden, werden sie hier im Folgenden nicht dargestellt.

Das KRK zählt in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen (2). Mit ca. 25.990 Neuerkrankungen bei den Frauen und ca. 32.300 Neuerkrankungen bei den Männern im Jahr 2016 stellt das KRK die zweit- (Frauen) bzw. dritthäufigste Krebsneuerkrankung (Männer) in Deutschland dar (2-6). Über die Geschlechter hinweg betrifft in etwa jede achte Krebserkrankung den Darm; so erkrankt ca. eine von 18 Frauen und einer von 15 Männern im Laufe ihres Lebens an einem KRK (2). Hierbei entfallen ca. 30–40% der Fälle auf Rektumkarzinome und entsprechend ca. 60–70% auf Kolonkarzinome (4, 5).

Definiert wird das Rektumkarzinom von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) als ein Tumor, dessen unterer (aboraler) Rand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist (gemessen mit einem starren Rektoskop) (5, 6). Hierbei wird weiterhin in Rektumkarzinome des oberen Rektumdrittels (12–16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6–<12 cm) und des unteren Rektumdrittels (<6 cm) unterteilt (6). In den USA hingegen werden andere Grenzwerte angegeben: So zählen dort Tumore, die mehr als 12 cm von der Anokutanlinie entfernt sind, als Kolonkarzinome und entsprechend Tumore, die 12 cm und weniger entfernt sind, als Rektumkarzinome (6).

Darüber hat sich mittlerweile eine weitere Einteilung der KRK nach der Seitenlokalisation des Primärtumors etabliert (6). Retrospektive Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Lokalisation des Primarius sowohl prognostische als auch therapeutische Relevanz hat. Dies wird gestützt durch präklinische Daten bezüglich der Genmutations- und Genexpressionsmuster. Als Trennlinie für die Seiteneinteilung wird in der Mehrzahl der Publikationen die splenische Flexur betrachtet. Anatomisch würde man die Linie jedoch zwischen den proximalen zwei Dritteln und dem distalen Drittel des Colon transversum ziehen. Rechtsseitige Tumoren sind seltener als linksseitige (30 vs. 70%). Der Anteil an weiblichen und älteren Patienten ist höher. Rechtsseitige Tumoren weisen zudem eine höhere Mutationslast und Immunogenität auf. Molekularbiologisch finden sich bei diesen Tumoren häufiger ein CPG-Insel-Methylierungs-Phänotyp (CIMP), BRAF-Mutationen und Mikrosatelliteninstabilität (MSI).

Seit etwa 15 Jahren sinken die Inzidenzen des KRK. Dies ist wahrscheinlich auf das 2002 eingeführte Koloskopie-Screening zur Früherkennung zurückzuführen (3). Damit haben Männer nun ab 50 und Frauen ab 55 Jahren Anspruch auf zwei Früherkennungskoloskopien (Darmspiegelungen) im Mindestabstand von zehn Jahren. Außerdem kann ein immunologischer Test (immunologischer fäkaler okkultes Bluttest [iFOBT]) auf okkulte Blutspuren im Stuhl durchgeführt werden (2, 7, 8). Mit dem Krebsfrüherkennungsprogramm konnte gezeigt werden, dass die Vorsorge nachweislich zu einer reduzierten Sterblichkeit führt (6, 9). Für das Jahr 2020 werden somit weniger an Darmkrebs erkrankte Patienten erwartet; das Robert Koch-Institut (RKI) prognostiziert 25.700 neuerkrankte Frauen und 32.400 neuerkrankte Männer (3).

Ätiologie und Verlauf

KRK sind multifaktorielle Erkrankungen mit diversen Ursachen. Nichtsdestotrotz können bestimmte Risikofaktoren identifiziert werden, die zur Entstehung von Darmkrebs beitragen; hierbei werden exogene (Umwelt-) und endogene (genetische) Faktoren unterschieden (10, 11). Generell steigt das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, mit dem Alter an (siehe auch Abschnitt 3.2.3) (2, 6).

Mit ca. 75–85% handelt es sich bei der Mehrheit der KRK um sporadisch auftretende Karzinome (12, 13). Hierfür werden exogene Faktoren wie Rauchen und hoher Alkoholkonsum, Übergewicht und Bewegungsmangel sowie eine ballaststoffarme und fettreiche Ernährung verantwortlich gemacht (4-6, 11, 14). Menschen, die an Typ-2-Diabetes oder an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden, haben ein höheres Risiko, an KRK zu erkranken, genauso wie Menschen, die viel rotes Fleisch und verarbeitete Wurstwaren verzehren (6, 11). Eine ballaststoff- und vitaminreiche Ernährung und ein aktiver Lebensstil hingegen senken das Risiko (6, 11). Etwa 20% der KRK treten familiär gehäuft auf, ohne dass eine konkrete genetische Prädisposition identifiziert werden konnte (6, 13).

Monogen erbliche KRK sind selten und werden bei weniger als 5% der betroffenen Patienten beobachtet (4-6). Hierzu zählen das hereditäre nicht Polyposis-assoziierte kolorektale Karzinom (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer [HNPCC])/Lynch-Syndrom oder die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP), die attenuierte FAP, das Peutz-Jeghers-Syndrom oder das Cowden-Syndrom (4, 5).

Die Entstehung eines KRK beansprucht oft mehr als 10 Jahre und beruht meist auf der Entwicklung gutartiger Vorläufer, sogenannter Polypen, die dann zu einem Adenom fortschreiten (11). Dieses Adenom kann sich im Laufe der Zeit zu einem KRK entwickeln; entsprechend wird dieser Prozess als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet (11). Alternativ zur Adenom-Karzinom-Sequenz existiert die serratierte Karzinogenese (13, 15). Es wird geschätzt, dass ca. 15–30% aller KRK aus serratierten Polypen entstehen. Diese zeichnen sich durch ein „gezähntes“ histologisches Erscheinungsbild aus. Es existieren aber auch Mischtypen, die molekulare Charakteristika beider Entstehungswege tragen (13, 15).

Charakterisiert werden beide Wege der Karzinomentstehung durch spezifische genetische und epigenetische Veränderungen sowie typische klinische und histologische Merkmale (13, 15). In den meisten Fällen ist eine Akkumulation verschiedener genetischer und epigenetischer Veränderungen, die mit dem Verlust der genomischen Stabilität einhergehen, für die Entwicklung eines Karzinoms verantwortlich (13, 16, 17). Schrittweise akkumulieren Mutationen, die zum einen die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z. B. APC, TP53) und zum anderen die Aktivierung von Onkogenen (z. B. RAS, EGFR, TGF α) nach sich ziehen (11, 18, 19). Allerdings sind bestimmte Mutationen mit entweder der serratierten Karzinogenese oder der Adenom-Karzinom-Sequenz assoziiert. Die Schlüsselmutation für die serratierte Karzinogenese liegt im BRAF-Gen, außerdem liegen meist Promotor (CpG)-Methylierungen und eine hohe MSI vor, während Mutationen im APC-, TP53- oder KRAS-Gen mit der Adenom-Karzinom-Sequenz assoziiert sind (13, 15).

Auslöser für die genannten Mutationen können sowohl endogene als auch exogene Faktoren sein (16).

Symptome

Das KRK verläuft in den frühen Stadien asymptomatisch (20). Dies führt dazu, dass Darmkrebs oft erst in späten Stadien diagnostiziert wird (2, 3). Allerdings werden mit dem 2002 eingeführten Darmkrebsscreening nun auch vermehrt frühe Stadien und Vorstufen des KRK diagnostiziert (3). Treten dann Beschwerden bei den betroffenen Patienten auf, können diese in lokale und Allgemeinsymptome aufgeteilt werden. Zu den lokalen Beschwerden zählen das Auftreten von Blut oder Schleim im Stuhl, Änderungen der Stuhlgewohnheiten wie das Auftreten von Durchfällen und Verstopfungen, oft auch im Wechsel. Außerdem werden häufig Abdominal-Schmerzen oder -Krämpfe berichtet. Schwere Komplikationen wie das Auftreten eines Ileus oder einer Darmperforation erfordern eine Notfalloperation, da sie unter Umständen tödlich verlaufen können (6). Unter Allgemeinsymptomen werden Beschwerden wie eine ungewollte Gewichtsabnahme, Leistungsabfall, Kurzatmigkeit, Symptome der Anämie wie Blässe oder eine reduzierte Belastbarkeit oder auch paraneoplastische Symptome zusammengefasst (4, 5, 21, 22).

Anatomische Klassifikation und Stadieneinteilung

Der Fortschritt der Erkrankung wird anhand der international einheitlichen TNM (Tumor-Nodus-Metastasis)-Klassifikation beschrieben, bestimmt durch die UICC (4-6). T steht hierbei für Tumor und klassifiziert die Größe und Ausbreitung des Primärtumors (Tumor in situ, T1–

T4). N beschreibt den Lymphknotenstatus, d. h. die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N0–N4); M gibt das Vorhandensein von Fernmetastasen an (M0 keine Fernmetastasen, M1 mindestens eine Fernmetastase) (siehe Tabelle 3-3) (12). Basierend auf diesen Angaben wird das KRK in die Stadien 0–IV eingeteilt (siehe Tabelle 3-4) (4-6).

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des KRK

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor perforiert viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
N – Regionale Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionärem Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)

M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum
KRK: Kolorektalkarzinom; M: Fernmetastasen; N: Lymphknotenstatus; T: Tumor; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis Klassifikation	
Quelle: (12)	

Tabelle 3-4: UICC-Klassifikation (7. Auflage) des KRK

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T1	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
IIIB	T3-4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T2-3	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T1-2	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
IIIC	T4a	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T3-T4a	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a (Fernmetastasen in einem Organ oder einer Lokalisation ohne Peritonealbefall)
IVB	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen oder Lokalisationen ohne Peritonealbefall)
IVC	jedes T	jedes N	M1c (Peritonealbefall mit oder ohne Fernmetastasen in anderen Organen oder Lokalisationen)
KRK: Kolorektalkarzinom; LK: Lymphknoten; M: Fernmetastasen; N: Lymphknotenstatus; T: Tumor; UICC: Union Internationale Contre le Cancer			
Quelle: (4-6)			

Beim Rektumkarzinom wird zusätzlich eine Unterteilung hinsichtlich des Abstands des kaudalen Endes des Primärtumors vorgenommen (siehe Tabelle 3-5). Allerdings sind Abstände in den Leitlinien der ESMO und der UICC nicht identisch, weshalb hier beide dargestellt werden (4).

Tabelle 3-5: Klassifikation der Lokalisation des Rektumkarzinoms nach dem Abstand des kaudalen Endes des Primärtumors zur Anokutanlinie

Klassifikation	UICC	ESMO
Unteres Rektumdrittel	<6 cm	<5 cm
Mittleres Rektumdrittel	>6–12 cm	>5–10 cm
Oberes Rektumdrittel	>12–16 cm	>10–15 cm
ESMO: Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; UICC: Union Internationale Contre le Cancer		
Quelle: (4)		

Das hier vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit mKRK, also Patienten, die bereits Fernmetastasen aufweisen und sich damit in Stadium IV befinden.

Molekularpathologische Charakterisierung

Bei der Diagnose des kolorektalen Karzinoms werden bestimmte Mutationen analysiert, da sie der prognostischen Einschätzung dienen und bei der Wahl der Therapie Berücksichtigung finden (4-6). Obligatorisch ist hierbei die Untersuchung auf Mutationen in den RAS-Genen NRAS und KRAS sowie im BRAF-Gen. Darüber hinaus wird die Mikrosatellitenstabilität (mikrosatellitenstabil vs. hochgradig instabil) analysiert. Ca. 50% der Patienten mit mKRK tragen eine RAS-Mutation (6). Analysiert wird hierbei entweder Primärtumor- oder Metastasegewebe.

Die RAS-Familie umfasst die vier cytoplasmatischen RAS-Proteine H-Ras, K-Ras4a, K-Ras4b und N-Ras (23). Es handelt sich um Guanosinriphosphatasen, die zur intrazellulären Signalweiterleitung und der Aktivierung von Genen, die die Proliferation, Differenzierung oder das Überleben von Zellen fördern, beitragen (23, 24). RAS-Gene sind die am häufigsten mutierten Onkogene bei Krebserkrankungen; vor allem KRAS-Mutationen spielen beim KRK eine Rolle (25). Mutationen im RAS-Signalweg resultieren u. a. in erhöhter Proliferation, Angiogenese sowie in reduzierter Apoptose (23).

Die beiden Hauptsignalwege, an denen RAS-Proteine beteiligt sind, sind der MAP-Kinase (MAPK) und der Phosphoinositid-3-Kinase-Signalweg (24). Binden Wachstumsfaktoren wie der epidermale Wachstumsfaktor EGF an Tyrosin-Kinase-Rezeptoren wie EGFR, wird der MAPK-Signalweg aktiviert. Über die Rekrutierung verschiedener Adapterproteine und Guanosinriphosphat-Austauschfaktoren wird RAS aktiviert, was wiederum zu einer Aktivierung der Serin-Threonin-Protein-Kinase RAF (Isoformen A–C) führt. Im Anschluss phosphoryliert und aktiviert RAF die MAPK/ERK-Kinase (MEK), was wiederum die Phosphorylierung und

Aktivierung der Kinase ERK auslöst. Letztendlich werden diverse Transkriptionsfaktoren aktiviert, was die Aktivierung verschiedener Zielgene bewirkt (26, 27).

Die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebiets tragen eine BRAF-V600E-Mutation. BRAF-Mutationen betreffen ca. 8–12% der Patienten mit mKRC; in den meisten Fällen ist Kodon 600 betroffen, in seltenen Fällen Kodon 594 und 596. Patienten mit BRAF-Mutationen in den Kodons 594 und 596 weisen eine verlängerte Lebenszeit im Vergleich mit BRAF-Wildtyp- und BRAF-V600E-Patienten auf, wobei Patienten mit BRAF-V600-Mutationen eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung haben (6, 28). Durch die V600E-Mutation ist die BRAF-Kinase konstitutiv aktiv, was zu einem andauernden MAPK-Signaling und erhöhter Proliferation der Tumorzellen führt (29). Gleichzeitige Mutationen von RAS- und BRAF-Genen sind sehr selten (0,001%) und werden daher als sich gegenseitig ausschließend betrachtet (6).

Über zwei Drittel der BRAF-V600E-Tumore entstehen im rechten Kolon und sind mit dem Auftreten von MSI assoziiert (30).

Zielpopulation für die Encorafenib/Cetuximab-Kombinationstherapie: Erwachsene Patienten mit mKRC mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben

Die Encorafenib/Cetuximab-Kombinationstherapie ist für erwachsene Patienten mit mKRC mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, zugelassen. Für Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation stellt dies die erste explizit für diese Population zugelassene zielgerichtete Therapie dar.

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.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, zählt das KRC in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen (2). Obwohl die 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten der betroffenen Patienten im Vergleich zu anderen Tumorentitäten im mittleren Bereich liegen, stellt Darmkrebs aufgrund der hohen Inzidenz die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar (2).

Prognose

Die Prognose der Patienten mit KRC hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose und biologischen Risikofaktoren wie der Lokalisation des Primärtumors oder dem Vorhandensein diverser Mutationen ab (4-6). Weisen Patienten, die in den früheren Stadien I und II diagnostiziert werden, noch ein relatives 5-Jahresüberleben von ca. 95% bzw. 83% auf, so beträgt es im metastasierten Stadium nur noch etwa 13–14% (31).

Bei den Mutationen spielen, wie in Abschnitt 3.2.1 bereits erwähnt, vor allem RAS- und BRAF-Mutationen eine Rolle. Sowohl nationale als auch internationale Leitlinien empfehlen bereits die BRAF-Testung bei Patienten mit mKRRK (4-6, 32-34). Die internationale Leitlinie des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) empfiehlt wegen des hohen therapeutischen Bedarfs aufgrund der schlechten Prognose und der mangelnden Therapieoptionen der Patientengruppe mit BRAF-Mutation bereits vor jeglicher Zulassung durch die Food and Drug Administration (US-amerikanische Zulassungsbehörde, FDA) eine Therapie mit Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab oder Panitumumab (33-35).

Die Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet weisen bereits Fernmetastasen auf und befinden sich damit in Tumorstadium IV. Dies trifft auf etwa 15–25% der inzidenten Patienten mit KRRK zu (siehe Abschnitt 3.2.3) (36-45). Aber auch Patienten, die ein Rezidiv erleiden, können im weiteren Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln (46). Als einer der ersten Schritte bei der Wahl der Therapie sollte neben der Beurteilung des Allgemeinzustands des Patienten geklärt werden, ob sich dieser in einer palliativen oder kurativen Behandlungssituation befindet (6). Ist der Tumor resektabel oder potenziell resektabel, besteht prinzipiell die Option einer kurativen Therapie. Besteht hingegen eine Oligometastasierung oder ist der Tumor nicht resektabel, befindet sich der Patient in einer palliativen Therapiesituation (6). Es kann davon ausgegangen werden, dass die meisten Patienten im Stadium IV palliativ behandelt werden (4, 5); aufgrund der ungünstigen Prognose gilt dies ganz besonders für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation.

In der metastasierten Situation konnte durch die modernen Systemtherapien (monoklonale Antikörper plus Chemotherapie) das mediane OS auf mittlerweile ca. 30 Monate gesteigert werden (4, 5, 32). Demgegenüber liegt das mediane OS bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation in den verfügbaren epidemiologischen Untersuchungen und in Subgruppenanalysen aus Studien zur Erstlinientherapie (Chemotherapie ± Anti-EGFR- oder Anti-VEGF-Antikörper) im Bereich zwischen 7 und 24 Monaten, wobei im Schnitt von etwa 12 Monaten ausgegangen werden kann (siehe Tabelle 3-10 (47-49)). Somit weisen die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebiets zum einen durch das metastasierte Stadium, in dem sich die Patienten befinden, als auch durch das Vorliegen der BRAF-V600E-Mutation und der damit verbundenen schlechten Prognose einen hohen therapeutischen Bedarf für eine wirkungsvolle Therapie auf.

Derzeitige Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Die Therapie wird gemäß dem Allgemeinzustand des Patienten, der Krankheitsausdehnung – inklusive Lokalisation und der Molekularbiologie des Tumors – ausgewählt. Bestehen primär resektable Metastasen, so sollte zunächst eine Metastasenresektion durchgeführt werden (6). Besteht diese Option allerdings nicht, empfehlen nationale Leitlinien wie die der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) oder die S3-Leitlinie neben Chemotherapien auch zielgerichtete Therapien für die Behandlung des mKRRK. Aufgrund der prognostisch ungünstigen Situation BRAF-V600E-mutierter Tumoren kann für diese Patienten angenommen werden, dass eine operative Therapieoption in der Regel nicht in Frage kommt.

In allen Leitlinien werden im Rahmen der Festlegung der Erstlinientherapie zunächst „fitte“ und „unfitte“, d. h. für eine intensivere Chemotherapie geeignete bzw. nicht geeignete Patienten, unterschieden. Patienten, die für eine intensivere Chemotherapie geeignet sind, werden dann je nachdem, ob RAS- oder BRAF-Mutationen vorhanden sind, mit einer Chemotherapie-Dublette bzw. -Triplette ± Bevacizumab bzw. +Anti-EGFR-Antikörper behandelt (siehe Abbildung 1). Unter einer Chemotherapie-Dublette versteht man eine Kombination von Fluoropyrimidin und entweder Oxaliplatin oder Irinotecan (FOLFOX bzw. FOLFIRI), unter einer Triplette die Kombination von Fluoropyrimidin mit Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI). Bei Bevacizumab handelt es sich um einen Antikörper, der sich gegen den Wachstumsfaktor VEGF richtet (4-6).

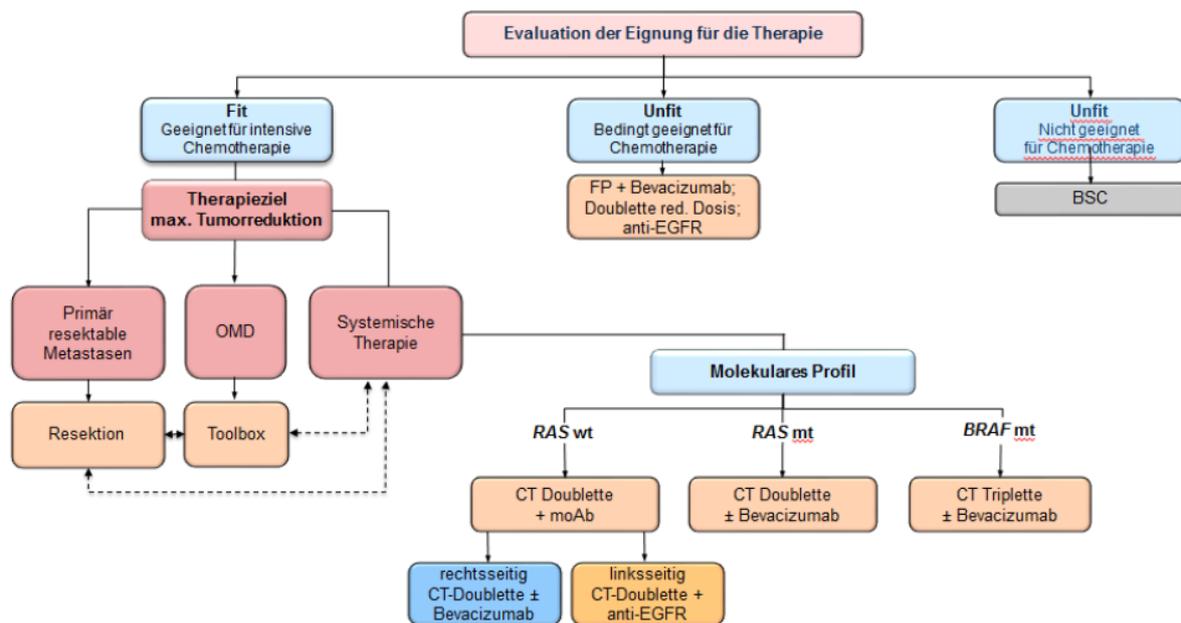


Abbildung 1: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie des mKRC

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best Supportive Care; CT: Chemotherapie; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FP: Fluoropyrimidin; moAb: Monoklonaler Antikörper; mt: Mutation; OMD: Oligometastasierte Erkrankung; RAS: Rat Sarcoma Protoonkogen; wt: Wildtyp
Quelle: (6)

Die Datenlage für die Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets, die eine BRAF-Mutation aufweisen, ist allerdings unzureichend. Generell wird in der S3-Leitlinie darauf hingewiesen, dass bei Vorliegen einer BRAF-Mutation aufgrund der schlechten Prognose frühzeitig eine intensiviertere Therapie (insbesondere FOLFOXIRI + Bevacizumab) oder auch der Einschluss in eine klinische Studie erwogen werden sollte, was den hohen therapeutischen Bedarf der betroffenen Patienten widerspiegelt (6). Um in das Anwendungsgebiet der Encorafenib/Cetuximab-Kombinationstherapie zu fallen, müssen die Patienten allerdings schon eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Allgemein gestaltet sich in den folgenden Therapielinien die Wahl der Therapie komplexer. Verschiedene Faktoren wie die Vortherapie, das Molekularprofil des Tumors oder die

Tumorlokalisation werden bei der Wahl der Zweitlinien- bzw. Folgetherapien berücksichtigt. Für die Therapie ab der Zweitlinie stehen zusätzlich zu den bereits genannten Arzneimitteln die antiangiogenen Wirkstoffe Aflibercept und Ramucirumab zur Verfügung. Trifluridin/Tipiracil stellt bei Patienten, die bereits alle verfügbaren Chemotherapien und Antikörperbehandlungen durchlaufen haben, eine weitere Therapieoption dar (4-6).

In den DGHO-Leitlinien wird bei der Wahl der späteren Therapielinien erneut auf die schlechte Prognose der Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren verwiesen; dementsprechend wird dort eine individuelle, in dieser Kombination nicht zugelassene Therapieoption aus Vemurafenib (BRAF-Inhibitor; im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen), Irinotecan und Cetuximab als Option angegeben (4, 5). Auch dies zeigt, wie hoch der therapeutische Bedarf der betroffenen Patienten ist.

Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation profitieren nur noch gering von den bislang verfügbaren Folgetherapien. So beträgt das OS bei den entsprechenden Patienten nach einer ersten Standardtherapie etwa 4–6 Monate, das PFS ca. 2 Monate (50).

Die Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit mKRK und einer BRAF-Mutation stellt keine dauerhaft wirksame Therapieoption dar (siehe Modul 2) (29, 50-57). Weitere klinische sowie präklinische Studien konnten aber zeigen, dass durch eine Inhibition des MAPK-Signalweges an mehreren Stellen (EGFR, BRAF, ggf. MEK) die antitumorale Aktivität der Therapie und das Ansprechen auf eine Inhibition des MAPK-Signalweges länger aufrechterhalten werden konnten (siehe Modul 2) (50, 58, 59).

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab stellt die erste zugelassene zielgerichtete Therapie speziell für erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation dar, für die aufgrund der schlechten Prognose und der limitierten Wirksamkeit der verfügbaren Therapieoptionen ein hoher medizinischer Bedarf besteht. In der Zulassungsstudie BEACON CRC konnte durch diese Zweifachkombination gegenüber der Vergleichstherapie aus Irinotecan-basierter Chemotherapie plus Cetuximab eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Tumoransprechens, des PFS sowie des OS bei adäquatem Sicherheitsprofil erreicht werden (60, 61).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Epidemiologie des Kolorektalkarzinoms in Deutschland

Epidemiologische Daten zum KRK liefert das RKI in Form der Publikation „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ (2). Diese Indikation umfasst maligne Erkrankungen des Kolons (ICD-10 C18), des Rektosigmoids (C19) und des Rektums (C20). Mit ca. 25.990 Neuerkrankungen bei den Frauen und ca. 32.300 Neuerkrankungen bei den Männern im Jahr 2016 gehört das KRK zu den häufigsten Krebsarten in Deutschland. Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI 24.100 Neuerkrankungen bei Frauen und 31.300 bei Männern (2).

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das KRK findet sich in Tabelle 3-6.

Tabelle 3-6: Epidemiologische Maßzahlen für das Kolorektalkarzinom (ICD-10 C18–C20) in Deutschland

Inzidenz	2015		2016		Prognose für 2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	26.740	33.000	25.990	32.300	24.100	31.300
Rohe Erkrankungsrate ^a	64,4	82,2	62,3	79,5	57,9	77,3
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	33,0	52,7	31,8	50,7	28,3	46,1
Mittleres Erkrankungsalter ^c	75	72	76	72	-	
Mortalität	2015		2016		2017	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	11.479	13.468	11.391	13.411	10.879	12.873
Rohe Sterberate ^a	27,7	33,5	27,3	33,0	26,0	31,6
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	12,1	20,3	11,8	33,0	11,3	31,6
Mittleres Sterbealter ^c	80	75	80	76	80	76
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer		
Prävalenz	91.900		115.000			
Absolute Überlebensrate (2015-2016) ^d	52 (50–55)		51 (48–54)			
Relative Überlebensrate (2015-2016) ^d	63 (60–66)		62 (58–66)			
<p>Absolute Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. Relative Überlebensraten bilden die krebisbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird.</p> <p>a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europa-Bevölkerung c: Median d: In Prozent (in Klammern angegeben: niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)</p> <p>ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision</p>						

Quelle: (2)

Das KRK ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, das Erkrankungsrisiko nimmt bis ins hohe Alter zu (Abbildung 2). Das mittlere Erkrankungsalter lag in 2016 für Männer bei 72 Jahren, für Frauen bei 75 Jahren (2).

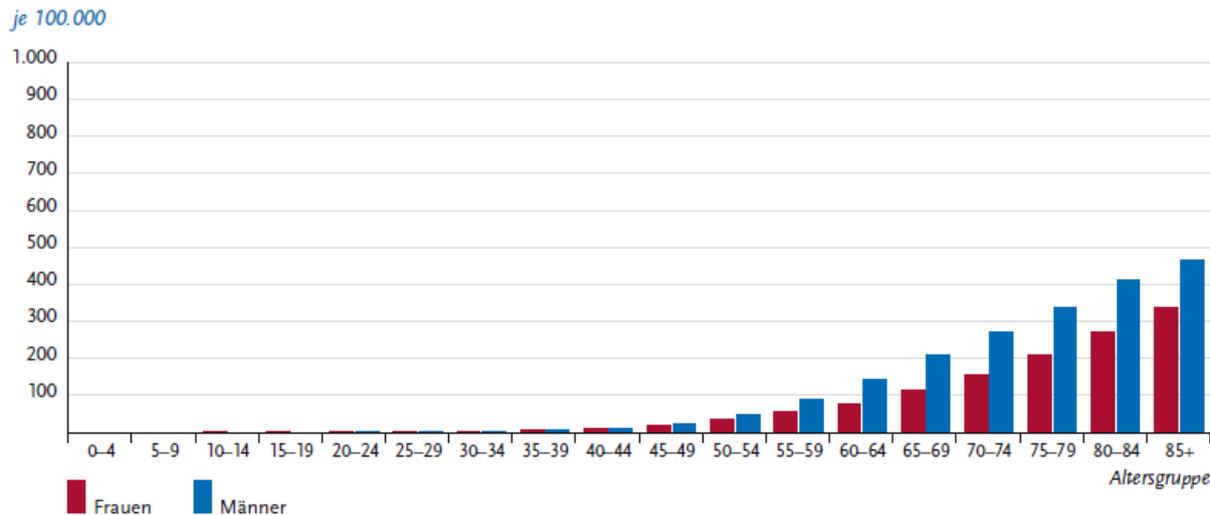


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (ICD-10 C18–C20, Deutschland 2015–2016)
Quelle: (2)

Während sich die absolute Zahl der Neuerkrankungen seit 1970 etwa verdoppelte, sinkt sie bei beiden Geschlechtern seit einigen Jahren (3). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist bereits seit etwa 15 Jahren rückläufig. Auch bei der altersstandardisierten Sterberate ist ein deutlicher Rückgang zu beobachten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 62 und 63% (2015–2016), womit das KRK zu den malignen Erkrankungen mit mittlerer Prognose gehört (2, 3).

Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit einer BRAF-V600E-Mutation

Encorafenib ist in Kombination mit Cetuximab zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben. Da keine öffentlich zugänglichen epidemiologischen Quellen identifiziert werden konnten, die Angaben zur Inzidenz des mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation mit enthalten, wird die Inzidenz in mehreren Schritten näherungsweise hergeleitet. Die Vorgehensweise orientiert sich an bisherigen Nutzenbewertungsdossiers in der Indikation mKRK (62, 63). Als Grundlage dienen Veröffentlichungen des RKI, der epidemiologischen und klinischen Krebsregister in Deutschland sowie medizinisch-wissenschaftliche Publikationen.

Die im Folgenden dargestellten Berechnungen wurden, sofern zutreffend, mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt. Im Dossier dargestellt sind gerundete Werte. Etwaige Diskrepanzen liegen darin begründet.

Inzidenz des mKRR

In einem ersten Schritt wird die Inzidenz des mKRR ermittelt. Diese setzt sich aus zwei Patientengruppen zusammen:

- Patienten, die sich bei Diagnose im für die Inzidenz betrachteten Zeitraum von einem Jahr bereits im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) befinden (*Inzidenz bei Diagnose*)
- Patienten, bei denen in der Vergangenheit ein KRR der Stadien I–III diagnostiziert wurde und deren Erkrankung im für die Inzidenz betrachteten Zeitraum von einem Jahr in ein metastasiertes Stadium übergeht (*Inzidenz im Verlauf*)

Inzidenz bei Diagnose

Als Basis für die Berechnungen werden die vom RKI für das Jahr 2020 prognostizierten Neuerkrankungszahlen für das KRR verwendet (Männer: 31.300; Frauen: 24.100; vgl. Tabelle 3-6).

Um den Anteil der Patienten mit UICC-Stadium IV bei Diagnose zu ermitteln, werden Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer verwendet. Öffentlich zugängliche Informationen zum Erkrankungsstadium bei Diagnose finden sich in den Registern von Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein sowie im Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) (37-45).

- Nach ICD-10-Code getrennte Angaben finden sich in dem Register aus Hamburg (C18–C19 und C20) und dem Register des Saarlandes (C18 und C19–C20). Die übrigen Register enthalten jeweils zusammengefasste Angaben für C18–C21 (C21: maligne Erkrankungen des Anus und Analkanals).
- Die Angabe des Anteils der Stadien I–IV erfolgt entweder unter Einbeziehung der Patienten mit unbekanntem Stadium (Stadium I+II+III+IV+unbekannt=100%) oder unter Ausschluss dieser Patienten (Stadium I+II+III+IV=100%). Da alle Register Angaben zum Anteil der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium machen, können die unterschiedlichen Darstellungen jeweils ineinander umgerechnet werden.

Tabelle 3-7 zeigt die anhand der in den Registern enthaltenen Daten errechneten Anteile der Patienten im UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose, und zwar sowohl unter Einbeziehung als auch unter Ausschluss der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium (36). Sofern in den Registern die Informationen nach Geschlecht getrennt waren (Bremen, Rheinland-Pfalz, Schleswig-Holstein und GKR), wurden sie in eine gemeinsame Angabe überführt, um Konsistenz zwischen den Angaben herzustellen. Abschließend wurde für beide Berechnungsarten (Ein- bzw. Ausschluss der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium) getrennt der Mittelwert aus den pro Register ermittelten Prozentsätzen gebildet.

Tabelle 3-7: Anteil der Patienten im UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose des KRK

Register	Diagnose-jahrgänge	Anteil Stadium unbekannt (%)	Anteil Stadium IV inkl. unbekanntes Stadium ^a (%)	Anteil Stadium IV exkl. unbekanntes Stadium ^a (%)
Baden-Württemberg	2012/2013	24,0	17,5	23,0
Bremen ^b	2011–2013	36,0 ^a	14,5	22,6
Hamburg	2017	22,6 ^a	10,1	13,0
Hessen	2013	59,5 ^a	13,3	32,9
Rheinland-Pfalz	n.z. ^c	41,5 ^a	11,7	19,9
Saarland ^d	2015/2016	57,9 ^a	16,9	40,3
Schleswig-Holstein	2012–2014	12,8 ^a	19,1	21,9
GKR	2009–2012	18,8 ^a	19,2	23,6
Mittelwert	--	--	15,3	24,6

a: Eigene Berechnungen anhand der Angaben in den Registern; dargestellt sind die gerundeten Werte; Berechnungen erfolgten jeweils auf Basis der nicht gerundeten Werte.

b: Das Bremer Krebsregister enthält als einziges Register auch Informationen zu Patienten im UICC-Stadium 0. Diese wurden bei der Berechnung der Anteile berücksichtigt.

c: Verteilung stammt aus Überlebenszeitanalyse; eingeschlossen wurden Patienten, die in den Jahren 2011 bis 2015 noch lebten oder in diesem Zeitraum verstorben sind.

d: Das Krebsregister des Saarlandes trennt die Angaben nach den ICD-10-Codes C18 und C19–C20. Um eine gemeinsame Betrachtung mit den anderen Registern zu ermöglichen, wurde ein gemeinsamer Anteil für C18–C20 errechnet, wobei eine Gewichtung entsprechend der Verteilung der Kolon- bzw. Rektumkarzinomdiagnosen der Jahre 2015 und 2016 erfolgte (Kolonkarzinom: 570+561=1.131 Fälle; Rektumkarzinom: 300+285=585 Fälle).

GKR: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; KRK: Kolorektalkarzinom; n.z.: Nicht zutreffend; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Quellen: (36-45)

Die meisten Register enthalten jeweils zusammengefasste Angaben für die ICD-10-Codes C18–C21. Nach ICD-10-Code getrennte Angaben finden sich lediglich in dem Register aus Hamburg (C18–C19 und C20) und dem Register des Saarlandes (C18 und C19–C20). Da maligne Erkrankungen des Anus und Analkanals jedoch nur einen geringen Teil der Darmkrebsfälle insgesamt (ICD-10 C18–C21) ausmachen (2), wird davon ausgegangen, dass diese Unschärfe vernachlässigt werden kann. Auch beruhen die Daten der einzelnen Register auf unterschiedlichen und z. T. bereits älteren Diagnosejahrgängen, so dass die Vergleichbarkeit und die Übertragbarkeit auf die Gegenwart nicht uneingeschränkt vorausgesetzt werden kann.

Wie aus Tabelle 3-7 ersichtlich wird, weisen die Register teilweise hohe Anteile an Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium auf (bis zu 60%). Um die Daten möglichst vieler Bundesländer einfließen zu lassen, wurde dennoch darauf verzichtet, Register mit hohen Anteilen an fehlenden Werten aus der Betrachtung auszuschließen. Die Berechnung des Anteils der Patienten im Stadium IV unter Einbeziehung der Patienten mit unbekanntem Stadium

unterschätzt den tatsächlichen Anteil, während die Berechnung des Anteils unter Ausschluss der Patienten mit unbekanntem Stadium sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen kann, dabei aber in jedem Fall zu höheren Werten kommt als erstere Betrachtungsart. Für die weiteren Berechnungsschritte wird eine Spanne aus den jeweiligen Mittelwerten gebildet, wohl wissend, dass der obere Wert möglicherweise unterschätzt ist. Diese Spanne liegt bei 15,3–24,6%.

Verrechnet mit der bereits ermittelten Anzahl prognostizierter Neuerkrankungen für die Indikation KRK (55.400 Patienten, siehe Tabelle 3-6) ergibt sich eine Inzidenz von 8.458–13.656 Patienten, die sich bei Erstdiagnose bereits im UICC-Stadium IV befinden.

Inzidenz im Verlauf

Setzt man voraus, dass die Inzidenz des KRK, die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose sowie der Anteil der Patienten, die im Verlauf Metastasen entwickeln, in den letzten Jahren annähernd konstant war, kann die Anzahl der Patienten, die nach einer KRK-Diagnose in den Stadien I–III pro Jahr in ein metastasiertes Stadium übergehen, auf folgende Weise ermittelt werden:

Inzidenz des KRK × Anteil der Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I–III × Anteil der Patienten mit Metastasierung im Verlauf der Erkrankung

Dafür wird zunächst der Anteil an Patienten mit einer KRK-Erstdiagnose in den Stadien I–III folgendermaßen berechnet (siehe Tabelle 3-8):

- Unter Einbeziehung der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium
100% - Anteil Stadium unbekannt - Anteil Stadium IV inkl. unbekanntes Stadium
- Unter Ausschluss der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium
100% - Anteil Stadium IV exkl. unbekanntes Stadium

Tabelle 3-8: Anteil der Patienten in den UICC-Stadien I–III bei Erstdiagnose des KRK

Register	Diagnose-jahrgänge	Anteil Stadium unbekannt (%)	Anteil Stadien I–III inkl. unbekanntes Stadium ^a (%)	Anteil Stadien I–III exkl. unbekanntes Stadium ^a (%)
Baden-Württemberg	2012/2013	24,0	58,5	77,0
Bremen ^b	2011–2013	36,0 ^a	49,6	77,4
Hamburg	2017	22,6 ^a	67,3	87,0
Hessen	2013	59,5 ^a	27,2	67,1
Rheinland-Pfalz	n.z. ^c	41,5 ^a	46,8	80,1
Saarland ^d	2015/2016	57,9 ^a	25,2	59,7
Schleswig-Holstein	2012–2014	12,9 ^a	68,1	78,1
GKR	2009–2012	18,8 ^a	62,0	76,4
Mittelwert	--	--	50,6	75,4

a: Eigene Berechnungen anhand der Angaben in den Registern; dargestellt sind die gerundeten Werte; Berechnungen erfolgten jeweils auf Basis der nicht gerundeten Werte.

b: Das Bremer Krebsregister enthält als einziges Register auch Informationen zu Patienten im UICC-Stadium 0. Diese wurden bei der Berechnung des Anteils der Patienten in den UICC-Stadien I–III zusätzlich eingeschlossen.

c: Die Verteilung der UICC-Stadien stammt aus Überlebenszeitanalysen; eingeschlossen wurden Patienten, die in den Jahren 2011 bis 2015 noch lebten oder in diesem Zeitraum verstorben sind.

d: Das Krebsregister des Saarlandes trennt die Angaben nach den ICD-10-Codes C18 und C19-C20. Um eine gemeinsame Betrachtung mit den anderen Registern zu ermöglichen, wurde ein gemeinsamer Anteil für C18–C20 errechnet, wobei eine Gewichtung entsprechend der Verteilung der Kolon- bzw. Rektumkarzinomdiagnosen der Jahre 2015 und 2016 erfolgte (Kolonkarzinom: 570+561=1.131 Fälle; Rektumkarzinom: 300+285=585 Fälle).

GKR: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; KRK: Kolorektalkarzinom; n.z.: Nicht zutreffend; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Quellen: (36-45)

Der Anteil der Patienten mit einer KRK-Erstdiagnose in den Stadien I–III liegt dementsprechend bei 50,6–75,4% (siehe Tabelle 3-8), wobei die bereits bei der Berechnung des Anteils der Patienten im Stadium IV beschriebenen Unsicherheiten hier ebenfalls zutreffen.

Da die Veröffentlichungen der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer keine Informationen zu Patienten enthalten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln, wurden die Internetpräsenzen der auf der Website der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (<https://www.tumorzentren.de/mitglieder.html>) aufgeführten klinischen Krebsregister auf entsprechende Angaben untersucht. Öffentlich zugängliche Informationen zur Metastasierung im Verlauf der Erkrankung konnten im Tumorregister München, dem Krebsregister Chemnitz-Zwickau und dem Klinischen Krebsregister Brandenburg identifiziert werden (siehe Tabelle 3-9) (31, 64, 65).

Tabelle 3-9: Anteil an Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln

Register	Diagnose-jahrgänge	ICD-10-Code	Anteil Metastasen (%)		
			Kolon	Rektum	Kolorektal
Tumorregister München	1998-2016	C18-C20	--	--	13,9 ^{a,b}
Krebsregister Chemnitz-Zwickau	2009-2014	C18-C21	19,6 ^c	21,9 ^c	20,4 ^{b,d}
Klinisches Krebsregister Brandenburg	2003-2007	C18-C21	--	--	24,2 ^e
Mittelwert	--		--	--	19,5^b

a: 40.738 Patienten mit M0 bei Erstdiagnose; 5.678 Patienten mit Metastasen als erstes Progressionsereignis; Häufigkeit der Ereignisse möglicherweise aufgrund von Untererfassung unterschätzt

b: Eigene Berechnung; dargestellt sind die gerundeten Werte; Berechnungen erfolgten jeweils auf Basis der nicht gerundeten Werte.

c: Progression setzt Vollremission voraus (Anzahl der Fälle mit Vollremission: N Kolon=4.025; N Rektum=2.114); angegeben sind Progressionsereignisse nach 5 Jahren

d: Gewichtung erfolgt entsprechend der Verteilung der Fälle mit Vollremission Kolon (4.025) bzw. Rektum (2.114)

e: Anteil der Patienten mit Metastasierung nach R0-Operation nach 5 Jahren

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;
N: Anzahl Patienten
Quellen: (31, 36, 64, 65)

Unsicherheiten ergeben sich aus der unterschiedlichen Berichterstattung in den Krebsregistern:

- Das Tumorregister München stellt Progressionsereignisse für Patienten mit M0 bei Erstdiagnose dar, merkt aber an, dass die Häufigkeit der Ereignisse möglicherweise aufgrund von Untererfassung unterschätzt ist.
Das Krebsregister Chemnitz-Zwickau stellt Progressionsereignisse für Patienten nach Vollremission dar, wodurch nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch Patienten mit Stadium IV bei Erstdiagnose und anschließender Vollremission in die Auswertung einfließen.
Das Klinische Krebsregister Brandenburg-Berlin stellt Progressionsereignisse bei Patienten nach R0-Operation dar, so dass ebenfalls nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patienten mit Stadium IV bei Erstdiagnose und anschließender R0-Operation in die Auswertung einfließen.
- Die Angaben im Krebsregister Chemnitz-Zwickau und im Klinischen Krebsregister Brandenburg-Berlin beziehen sich auf die ICD-10-Diagnosen C18–C21, schließen also auch Karzinome des Anus und Analkanals ein. Da diese jedoch nur einen geringen Teil der Darmkrebsfälle insgesamt (ICD-10 C18-C21) ausmachen (2), wird davon ausgegangen, dass diese Einschränkung vernachlässigt werden kann.

Die in den einzelnen Registern angegebenen Anteile der Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln, liegen zwischen 13,9 und 24,2%. Aus pragmatischen Gründen wird für die weiteren Rechenschritte der Mittelwert von 19,5% verwendet.

Insgesamt liegt die geschätzte Inzidenz der Patienten, die nach einer KRK-Diagnose in den Stadien I–III pro Jahr in das Stadium IV übergehen, daher zwischen 5.469 und 8.144 Patienten (untere Spanne: $55.400 \times 50,6\% \times 19,5\%$; obere Spanne: $55.400 \times 75,4\% \times 19,5\%$ ¹).

Gesamtinzidenz des mKRK

Um die Gesamtinzidenz des mKRK zu erhalten, wird die Summe aus der *Inzidenz bei Diagnose* und der *Inzidenz im Verlauf* gebildet, wobei jeweils die unteren bzw. die oberen Werte der Spannen addiert werden.

Daraus ergibt sich eine Gesamtinzidenz zwischen 13.927 ($8.458 + 5.469$) und 21.800 ($13.656 + 8.144$) Patienten¹.

Inzidenz des mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation

Zwischen 8 und 12% der mKRK-Patienten weisen eine BRAF-Mutation auf, bei der es sich in mehr als 90% der Fälle um eine BRAF-V600E-Mutation handelt (53). Für die Berechnung der Anzahl der mKRK-Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation wird die Spanne 8–12% verwendet, ohne die Nicht-BRAF-V600E-Mutationen abzuziehen, was möglicherweise zu einer leichten Überschätzung führt.

Multipliziert mit der Gesamtinzidenz des mKRK ($13.927 \times 8\%$ bzw. $21.800 \times 12\%$ ¹) ergibt sich eine Inzidenz von 1.114–2.616 Patienten mit mKRK und einer BRAF-V600E-Mutation.

Prävalenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit einer BRAF-V600E-Mutation

Zur Prävalenz des mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation liegen keine aussagekräftigen epidemiologischen Daten vor. Unter der Annahme, dass es sich beim mKRK mit BRAF-V600E-Mutation um einen sogenannten epidemiologischen „Steady State“ handelt, kann die Prävalenz gemäß Freeman & Hutchinson (1980) anhand der Inzidenz und der Dauer der Erkrankung (in diesem Falle Überlebenszeit im metastasierten Stadium) in folgender Weise berechnet werden (66):

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

Generell haben Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation eine schlechte Prognose. In den verfügbaren epidemiologischen Untersuchungen und in Subgruppenanalyse aus Studien zur Erstlinientherapie (Chemotherapie ± Anti-EGFR- oder Anti-VEGF(R)-Therapien) liegt das mediane Gesamtüberleben in einem Bereich zwischen 7 und 24 Monaten (siehe Tabelle 3-10).

¹ Dargestellt sind die gerundeten Zahlen, die Berechnungen selbst erfolgten mit nicht gerundeten Zahlen, weswegen die Ergebnisse der abgebildeten Rechnungen von den dargestellten Ergebnissen abweichen.

Tabelle 3-10: Medianes OS von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation

Publikation	Population bzw. Behandlungsarm	Fallzahl	medianes OS [Monate]
Bokemeyer et al. 2012 (67)	Chemotherapie	38	9,9
	Chemotherapie + Cetuximab	32	14,1
Douillard et al. 2013 (68)	FOLFOX	29	9,2
	FOLFOX + Panitumumab	24	10,5
Stintzing et al. 2017 (69)	FOLFIRI + Cetuximab ^a	23	12,3
	FOLFIRI + Bevacizumab ^a	25	13,7
Cremolini et al. 2015 (49)	FOLFIRI + Bevacizumab	12	10,7
	FOLFOXIRI + Bevacizumab	16	19,0
Loupakis et al. 2014 (70)	FOLFOXIRI + Bevacizumab	15	24,1
Sorbye et al. 2015 (47)	Therapieübergreifend	92	7
	Chemotherapie	n. b.	12
Tran et al. 2011 (48)	BRAF-V600E-mutiertes mKRK ^b	57	10,4
	Kohorte „population-based“ ^{cb}	29	8,2
	Kohorte „trial-screened“ ^{cb}	28	15,2

a: Getestet auf G466V und V600E; Einzelhäufigkeit nicht berichtet
b: Kohorte „population-based“: 29 Patienten mit BRAF-Mutation, davon 2 Patienten mit anderer Mutation als V600E;
Kohorte „trial-screened“: 28 Patienten mit BRAF-Mutation, alle V600E
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; n. b.: Nicht berichtet; OS: Gesamtüberleben

Die Publikation von Bokemeyer et al. (2012) bezieht sich auf die zusammenfassende Analyse der beiden Erstlinienstudien CRYSTAL und OPUS bei mKRK-Patienten mit KRAS-Wildtyp (67). Die Phase-III-Studie CRYSTAL verglich die Hinzugabe von Cetuximab zu FOLFIRI mit alleiniger FOLFIRI-Therapie, die Phase-II-Studie OPUS Cetuximab plus FOLFOX mit FOLFOX ohne Antikörpertherapie. Die gepoolte Analyse beinhaltete insgesamt 70 Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren. Von diesen wurden 32 Patienten mit Cetuximab + Chemotherapie und 38 mit Chemotherapie alleine behandelt. Das mediane OS lag bei 14,1 bzw. 9,9 Monaten.

Douillard et al. (2013) berichten in ihrer Publikation eine prospektiv-retrospektive Mutationsanalyse aus der Phase-III-Studie PRIME (68). Die Studie verglich die Hinzugabe von Panitumumab zu FOLFOX mit alleiniger FOLFOX-Therapie in der Erstlinie. In der Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation (24 in der Panitumumab+FOLFOX-Gruppe; 29 in der FOLFOX-Gruppe) zeigte sich ein medianes OS von 10,5 vs. 9,2 Monaten.

Stintzing et al. (2017) stellen in ihrer Publikation eine retrospektive Mutationsanalyse aus der Phase-III-Studie FIRE-3 vor (69). FIRE-3 verglich die Hinzugabe des EGFR-Antikörpers Cetuximab zu FOLFIRI vs. FOLFIRI plus Bevacizumab in der ersten Therapielinie. Die

Subgruppe der BRAF-mutierten Patienten umfasste 23 Patienten (FOLFIRI + Cetuximab) vs. 25 Patienten (FOLFIRI + Bevacizumab) mit einem medianen OS von 12,3 vs. 13,7 Monaten.

Cremolini et al. (2015) stellen die Ergebnisse der randomisierten Phase-3-Studie TRIBE vor, bei der die Erstlinientherapie von mKRC-Patienten mit FOLFIRI plus Bevacizumab bzw. FOLFOXIRI plus Bevacizumab verglichen wurde (49). Das OS der Patienten in der Subgruppe mit BRAF-Mutation (12 vs. 16 Patienten) lag bei 10,7 bzw. 19,0 Monaten.

Loupakis et al. (2014) führten eine Phase-II-Studie zur Untersuchung des Erstlinienregimes FOLFOXIRI + Bevacizumab bei 15 Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRC durch (70). Das mediane OS betrug 24,1 Monate.

Die Untersuchung von Sorbye et al. (2015) umfasste Patienten in Skandinavien mit zwischen Oktober 2003 und August 2006 diagnostiziertem nicht resezierbarem mKRC (47). Die Kohorte stellt eine unselektierte Patientenpopulation mit nicht resezierbarem mKRC in einer definierten Region dar. Das mediane OS der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation, die eine Chemotherapie erhielten, lag bei 12 Monaten, bezogen auf alle Patienten mit BRAF-V600E-Mutation lag es bei 7 Monaten.

Tran et al. (2011) berichten die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von Patienten mit bekanntem BRAF-Mutationsstatus aus zwei Zentren in Australien und den USA (48). Sie umfasste eine Kohorte von Patienten, deren BRAF-Testung im Rahmen einer anderen retrospektiven Studie erfolgte und repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung war („population-based“), sowie eine zweite Kohorte, deren BRAF-Status zum Einschluss in klinische Studien diente („trial-screened“). Das mediane Alter der Patienten mit BRAF-mutiertem mKRC lag bei 74 (population-based) bzw. 58,5 Jahren (trial-screened). Das mediane OS lag insgesamt bei 10,4 Monaten, unterschied sich aber deutlich zwischen den Kohorten (population-based: 8,2 Monate; trial-screened: 15,2 Monate).

Das in den hier dargestellten Studien und Analysen gezeigte mediane OS liegt zwischen 7 und 24 Monaten, wobei sich jedoch die Überlebenszeiten einzelner Patientengruppen deutlich voneinander unterscheiden. Auffällig ist vor allem, dass das mediane OS von Patienten aus klinischen Studien (CRYSTAL + OPUS (67), PRIME (68), FIRE-3 (69), TRIBE (49), Loupakis et al. 2014 (70), Kohorte „trial-screened“ aus Tran et al. 2011 (48)) höher liegt als das anderweitig identifizierter Patienten (Sorbye et al. (47), Kohorte „population-based“ aus Tran et al. 2011 (48)). Dies lässt sich dadurch erklären, dass in klinischen Studien typischerweise jüngere und fitte Patienten eingeschlossen werden. Daher wird davon ausgegangen, dass das tatsächliche mediane OS der Population der mKRC-Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eher im unteren Bereich der hier dargestellten Werte und damit bei etwa einem Jahr liegt.

Somit kann angenommen werden, dass die Anzahl prävalenter Patienten mit mKRC und BRAF-V600E-Mutation in etwa der Anzahl inzidenter Patienten entspricht.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognostizierte Inzidenz des Kolorektalkarzinoms bis 2025

Wie bereits erwähnt, stieg die absolute Zahl der Darmkrebs-Neuerkrankungen seit 1970 zunächst, sinkt aber seit einigen Jahren bei beiden Geschlechtern, während die altersstandardisierten Erkrankungsraten bereits seit etwa 15 Jahren deutlich rückläufig sind (Abbildung 3, Abbildung 4) (3). Auch die Schätzungen des RKI für das Jahr 2020 gehen von einer weiteren Abnahme sowohl der absoluten Zahl an KRK-Neuerkrankungen als auch der altersstandardisierten Erkrankungsrate aus (2). Der Rückgang der Inzidenz wird auf die Früherkennungs-koloskopie zurückgeführt, die seit dem Jahr 2002 angeboten wird. Das RKI geht in seinem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 auch für die nächsten Jahre noch von einem Rückgang der Erkrankungshäufigkeit aus (3). Wann die Inzidenzrate die Talsohle erreicht, ist aktuell nicht abzuschätzen. Daher geht Pierre Fabre in einer konservativen Schätzung von einer gleichbleibenden altersstandardisierten Inzidenzrate (bezogen auf die Schätzung des RKI für das Jahr 2020, siehe Tabelle 3-6) aus.

je 100.000 (alter Europastandard)

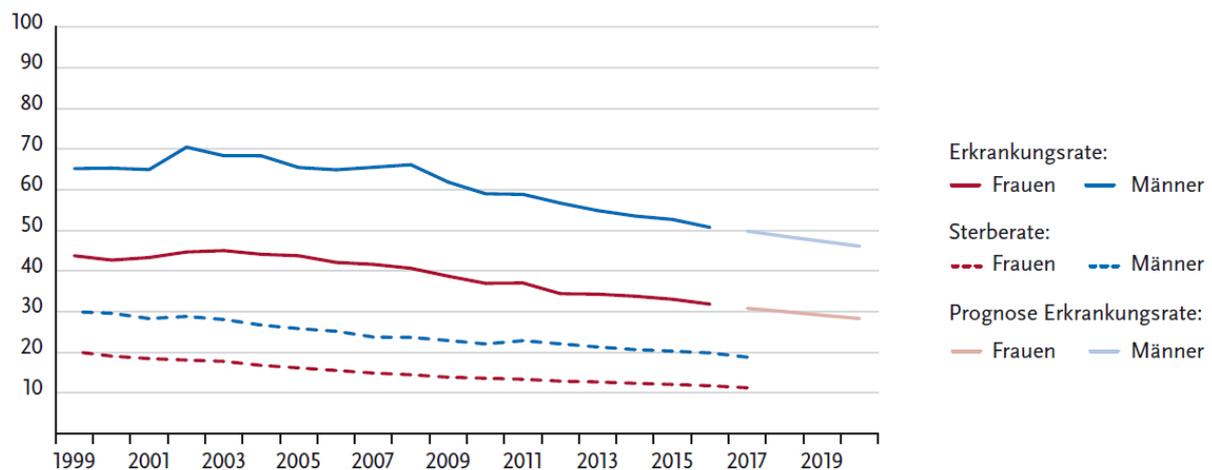


Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten des KRK, ICD-10 C18–C20, Deutschland 1999–2016/2017

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; KRK: Kolorektalkarzinom

Quelle: (2)

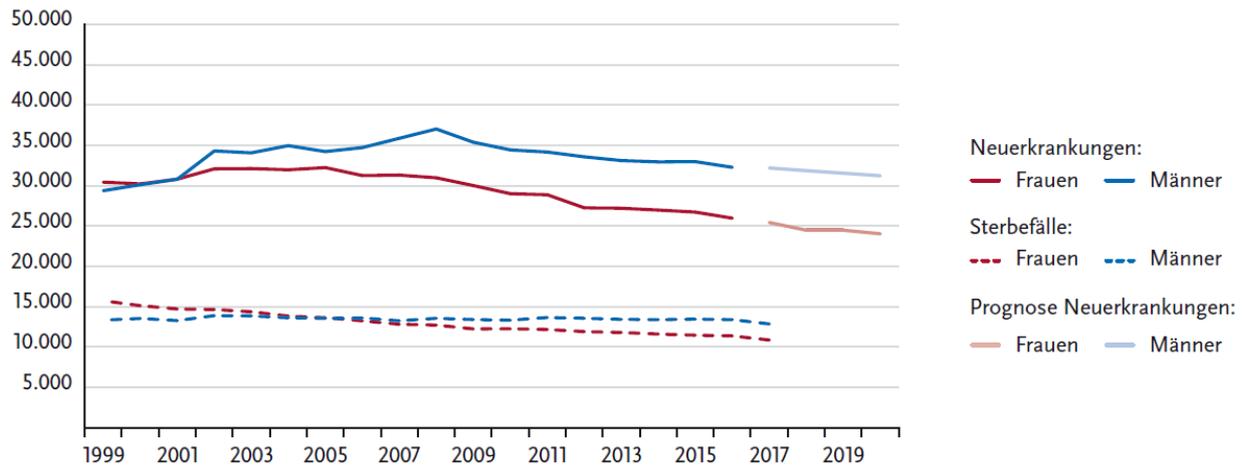


Abbildung 4: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle des KRC, ICD-10 C18–C20, Deutschland 1999–2016/2017

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; KRC: Kolorektalkarzinom

Quelle: (2)

Das KRC ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Über die Hälfte der Patienten sind bei Diagnose älter als 70 Jahre, nur ca. 10% der Erkrankungen treten vor dem 55. Lebensjahr auf (2). Das Statistische Bundesamt geht in seiner Schätzung der Entwicklung der Bevölkerungszahlen (Variante 6/G1-L2-W2²) bis 2030 davon aus, dass der Anteil der 20–65-Jährigen gegenüber 2018 deutlich abnimmt, während der Anteil der über 65-Jährigen deutlich zunimmt; der Anteil der unter 20-Jährigen bleibt in etwa gleich (Tabelle 3-11) (71). Andere Varianten der Entwicklung zeigen im Detail abweichende Zahlen, die Grundtendenzen sind aber identisch. Unter der Annahme einer gleichbleibenden altersstandardisierten Inzidenzrate kann daher bis 2025 mit einer leicht steigenden absoluten Inzidenz von Darmkrebs gerechnet werden.

Tabelle 3-11: Entwicklung der Bevölkerungszahlen bis 2030 (Variante 6/G1-L2-W2)

Jahr	Altersgruppe			Insgesamt
	<20	20–65	≥65	
2018	15,254 Mio	49,849 Mio	17,799 Mio	82,902 Mio
2020	15,308 Mio	49,776 Mio	18,291 Mio	83,375 Mio
2030	16,016 Mio	46,001 Mio	21,635 Mio	83,652 Mio

G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000 Personen pro Jahr
Quelle: (71)

² Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000 Personen pro Jahr

Prognostizierte Inzidenz des mKRK mit BRAF-V600E-Mutation bis 2025

Eine Prognose zur Entwicklung der Inzidenz des mKRK ist schwierig. Zwar blieb der Anteil der Patienten mit UICC-Stadium IV über die letzten Jahre relativ konstant (Abbildung 5), zur Entwicklung des Anteils an Patienten, die erst im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, liegen jedoch keine Daten bzgl. der Veränderung über die letzten Jahre vor. Frühere Diagnosen und effektivere Behandlungsmöglichkeiten könnten zu einer Abnahme der Metastasierung im Verlauf führen, eine Quantifizierung dieser Effekte ist aktuell jedoch nicht möglich. Gleiches gilt für Aussagen zum mKRK mit BRAF-V600E-Mutation.

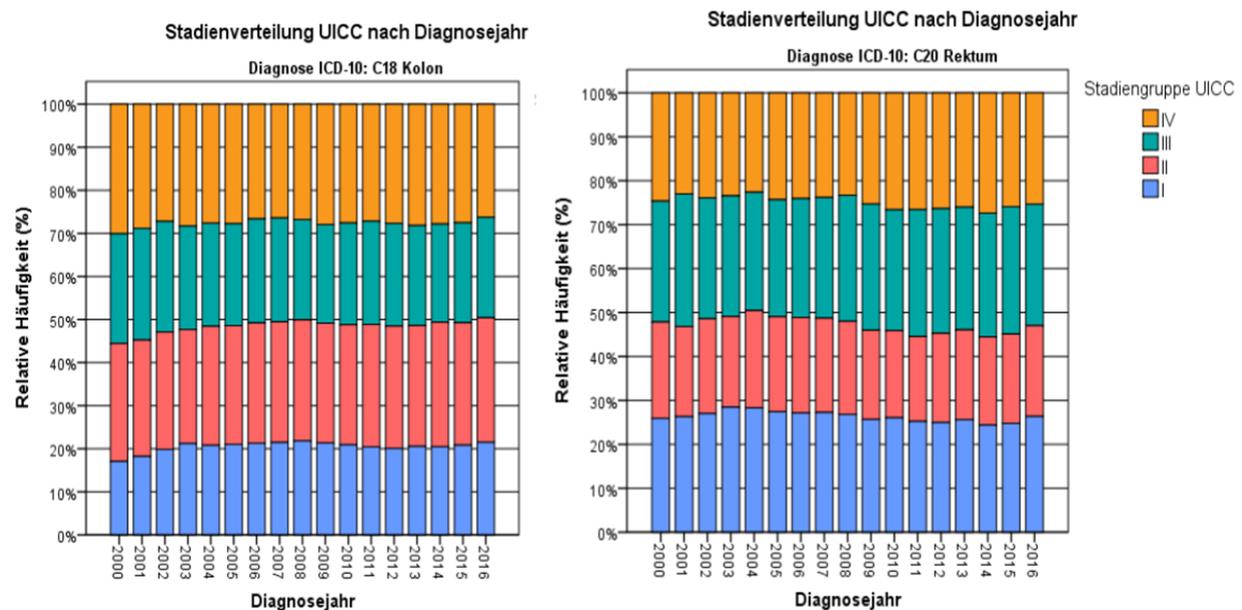


Abbildung 5: UICC-Stadienverteilung beim Kolon- bzw. Rektumkarzinom nach Diagnosejahr
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; UICC: Union Internationale Contre le Cancer
Quelle: (72)

Die zukünftige Entwicklung der Prävalenz des mKRK mit BRAF-V600E-Mutation hängt maßgeblich von den Fortschritten bei den zur Verfügung stehenden Therapien ab. Mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab wurde erstmalig eine Therapie speziell für diese Mutation zugelassen, die das Potenzial hat, die Überlebenszeit der Patienten deutlich zu verlängern. Weitere Therapieoptionen sind in Entwicklung. Pierre Fabre geht daher davon aus, dass die Prävalenz zukünftig steigen wird, wobei auch dies zum aktuellen Zeitpunkt nicht quantifiziert werden kann.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation

kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-12: 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)
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab	597–1.403	525–1.233
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt in vier Schritten (Abbildung 6).

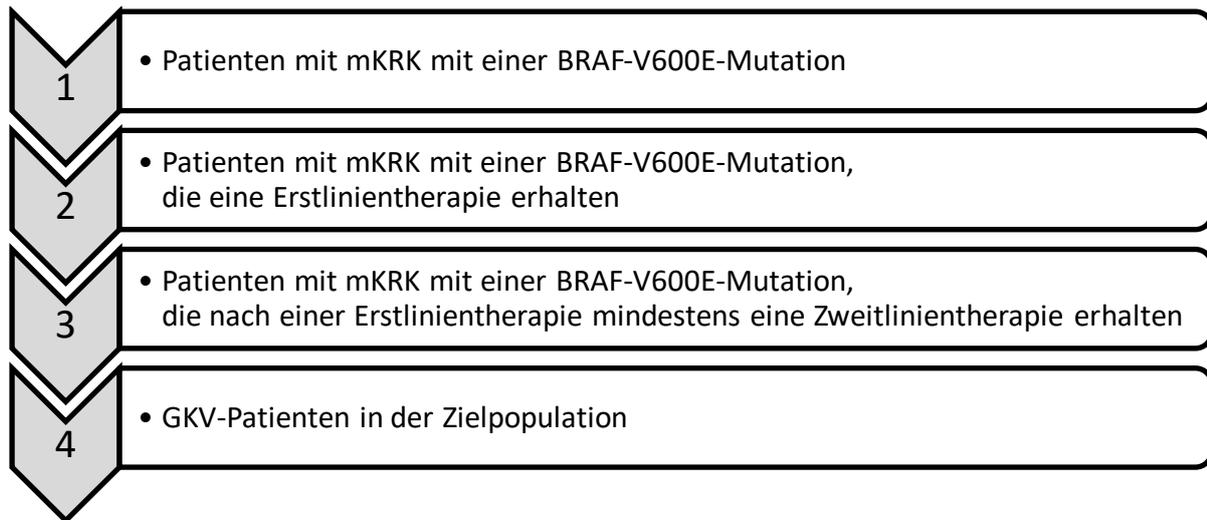


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Analog zu Abschnitt 3.2.3 wurden die Berechnungen, sofern zutreffend, mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt. Im Dossier dargestellt sind gerundete Werte. Etwaige Diskrepanzen liegen darin begründet.

1. Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation

Die Anzahl der Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation entspricht der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Inzidenz des mKRK mit BRAF-V600E-Mutation. Da das mediane OS der Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation lediglich etwa 1 Jahr beträgt, wird davon ausgegangen, dass die Anzahl inzidenter Patienten in etwa der Anzahl prävalenter Patienten entspricht (s. Abschnitt 3.2.3 und Tabelle 3-10). Damit stellt die geschätzte Inzidenz der Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation die Basis für die weiteren Herleitungsschritte dar: 1.114–2.616 Patienten.

2. Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten

Als maximale Zielpopulation für die Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab werden Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation angesehen, die nach einer systemischen Vortherapie mindestens eine weitere Therapielinie durchlaufen. Die systemische Vortherapie wird mit einer Erstlinientherapie gleichgesetzt, so dass der Anteil der Patienten bestimmt wird, die nach einer Erstlinientherapie mindestens eine weitere Therapielinie durchlaufen.

Für die Abschätzung, welcher Anteil der Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation eine Erstlinientherapie erhält, stehen keine belastbaren epidemiologischen Daten zur Verfügung. Aufgrund dessen wird dafür eine Einzelpublikation zu einer monozentrischen retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, welche die Therapierealität und Behandlungsergebnisse bei

BRAF-mutiertem mKRK untersuchte, herangezogen (UK; Zeitraum: Oktober 2010 bis November 2014) (73). Von den 43 Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren (davon 42 mit einer V600E-, 1 mit einer R603-Mutation) erhielten 39 eine Erstlinientherapie (90,7%). Dieser Anteil wird für die weiteren Berechnungen als Anteil an Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK, die eine Erstlinientherapie erhalten, verwendet.

Daraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 1.010–2.373 Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten ($1.114 \times 90,7\%$ bzw. $2.616 \times 90,7\%$).

3. Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die nach einer Erstlinientherapie mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten

Auch zum Einsatz einer Zweitlinientherapie beim mKRK, insbesondere bei Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation, stehen nur sehr limitierte epidemiologische Daten zur Verfügung. Um dennoch zumindest einen Näherungswert zu erhalten, wurde auf verschiedene in einer Handsuche identifizierte Untersuchungen zurückgegriffen, von denen sich jedoch keine speziell mit der Situation beim BRAF-V600E-mutierten mKRK befasst. Zudem wurde die bereits zuvor geschilderte TKK-Registeranalyse berücksichtigt (74). Tabelle 3-13 fasst die Daten der einzelnen Analysen zusammen.

Tabelle 3-13: Anteil der Patienten mit einer Zweitlinientherapie

Publikation	Anteil Patienten mit Zweitlinientherapie (%)	Studiencharakteristika
Eschenburg et al. 2019 (75)	68,4	Registerstudie ONCOReg, Deutschland (Projektgruppe Internistische Onkologie) 126 onkologische Praxen Patienten mit mKRK (bei Diagnose oder im Verlauf)
Abrams et al. 2014 (76)	53,0	USA 107 Zentren (Universitäten, Privatpraxen, nicht universitäre Krankenhäuser) 4.877 mKRK-Patienten (initial oder im Verlauf) mit Beginn einer systemischen Therapie zwischen 2004 und 2011
Cremolini et al. 2015 (49)	76,0	Randomisierte, offene Phase-III-Studie (TRIBES), Italien 34 onkologische Zentren Patienten mit mKRK
Hess et al. 2010 (77)	44,8	Retrospektive Beobachtungsstudie, USA 91 onkologische Praxen Patienten mit mKRK, die systemische Therapie (Chemotherapie oder Biologikatherapie)

Publikation	Anteil Patienten mit Zweitlinientherapie (%)	Studiencharakteristika
Hess et al. 2019 (78)	48,8 ^a	Retrospektive Beobachtungsstudie, USA, basierend auf elektronischen Krankenakten der Flatiron Health Database (Daten von >255 onkolog. Kliniken) hier: Flatiron Health Metastatic Colorectal Cancer Cohort (>18.000 mKRK-Patienten) Diagnose eines mKRK ab Januar 2013 (metastasierte Erkrankung bei Erstdiagnose oder im Verlauf); Patienten mit mind. einer Krebstherapie (N=14.315 Patienten), davon 6.991 mit mind. zwei Therapielinien
Parikh et al. 2016 (79)	57,0 ^b	Daten aus SEER-Programm (beschränkt auf Medicare-Patienten), USA mKRK-Diagnose zwischen 2004 und 2009; nur Patienten ≥65 Jahre 4.418 Patienten, die eine Behandlung erhielten: davon 31% Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie, 26% Erst- und Zweitlinientherapie und 43% nur Erstlinientherapie
TKK-Register-Analyse (74)	57,0 ^c	Daten aus dem TKK zum Datenschnitt am 15.03.2020. KRK-Patienten, für die ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie eine Dokumentation vorliegt und die ab Januar 2018 in das Register eingeschlossen wurden, da ab diesem Zeitpunkt eine systematische Erfassung des BRAF-Mutationsstatus erfolgte: 46 Patienten mit BRAF-mutiertem KRK, die eine palliative Erstlinien-Therapie erhalten haben: 57% dieser Patienten erhielten eine Zweitlinientherapie; zudem könnten potenziell weitere 11% eine Zweitlinientherapie erhalten (Patienten, die sich noch in der Erstlinie befinden oder die Erstlinie abgeschlossen und die neue Linie noch nicht begonnen haben)
	68,0 ^d	
Mittelwert	59,1	-
<p>a: Selbst errechneter Wert (prozentualer Anteil an Patienten mit mind. zwei Therapielinien, bezogen auf Patienten mit mind. einer Krebstherapie: $6.991/14315 \cdot 100$)</p> <p>b: Selbst errechneter Wert (Summe der prozentualen Anteile der Patienten mit Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie und der Patienten mit Erst- und Zweitlinientherapie: $31\% + 26\%$)</p> <p>c: Tatsächlich in der Zweitlinie behandelte Patienten</p> <p>d: Tatsächlich in der Zweitlinie behandelte Patienten plus Patienten, die potenziell eine Zweitlinientherapie erhalten können</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; mind.: Mindestens; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; N: Anzahl Patienten; TKK: Tumoregister Kolorektales Karzinom</p>		

Der Großteil der Untersuchungen umfasste Patienten in den USA; der Anteil der Patienten, die nach einer ersten systemischen Therapie mindestens eine weitere Therapielinie erhielten, lag bei diesen zwischen 44,8 und 57% (Tabelle 3-13) (76-79). Eine deutsche Untersuchung kommt zu einem höheren Wert von 68,4% (75). Die Publikation von Eschenburg et al. ist eine Analyse der ONCOReg-Registerstudie der Projektgruppe Internistische Onkologie, die auf Daten von 126 onkologischen Praxen zurückgreift. In die Analyse wurden Patienten mit mKRK bei

Diagnose oder im Verlauf der Erkrankung eingeschlossen. Eine Limitation der Untersuchung ist die Beschränkung auf niedergelassene Onkologen.

Von den Patienten der italienischen TRIBE-Studie, bei der die Erstlinientherapie des mKRK mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab bzw. FOLFIRI plus Bevacizumab untersucht wurde, erhielt ein noch höherer Anteil, nämlich 76%, eine Zweitlinientherapie (49). Dieser Wert ist wahrscheinlich überschätzt, da nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS \leq 2 bei Patienten im Alter von 18–70 Jahren, ECOG-PS 0 bei Patienten im Alter von 71–75 Jahren) eingeschlossen werden konnten.

In die Analyse des deutschen TKK-Registers zum Datenschnitt am 15.03.2020 gingen alle KRK-Patienten ein, für die ab Beginn der palliativen Erstlinientherapie eine Dokumentation vorlag und die ab Januar 2018 in das Register eingeschlossen wurden, da ab diesem Zeitpunkt eine systematische Erfassung des BRAF-Mutationsstatus erfolgte (74). In dieser Analyse wiesen insgesamt 46 Patienten einen positiven BRAF-Mutationsstatus auf. 57% dieser Patienten erhielten eine Zweitlinientherapie. Darüber hinaus könnten potenziell weitere 11% dieser Patienten zukünftig eine Zweitlinientherapie erhalten (Patienten, die sich noch in der Erstlinie befinden oder die Erstlinie abgeschlossen und die neue Linie noch nicht begonnen haben). Entsprechend ergibt sich aus dieser Registeranalyse eine Spanne zwischen 57 und 68% für die Zweitlinienrate.

Aus pragmatischen Gründen wird der Mittelwert aus den Prozentsätzen der in Tabelle 3-13 genannten Publikationen (59,1%) für die Herleitung der Zielpopulation derjenigen Patienten, die nach einer ersten systemischen Therapie mindestens eine weitere Therapielinie erhalten, herangezogen. Eine Über- oder Unterschätzung kann dabei nicht ausgeschlossen werden

Legt man nun die Anzahl der Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten, zugrunde und multipliziert diese mit dem o. a. Prozentsatz derjenigen Patienten, die nach einer Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie erhalten ($1.010 \times 59,1\%$ bzw. $2.373 \times 59,1\%$) ergibt sich eine Gesamtzahl von 597–1.403 Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK, die nach einer ersten systemischen Therapie mindestens eine weitere Therapielinie erhalten.

4. GKV-Patienten in der Zielpopulation

Für das Jahr 2018 meldet das Bundesministerium für Gesundheit 73.053.000 Versicherte in der GKV in Deutschland (Stand März 2020) (80). Die aktuelle Bevölkerung in Deutschland wird vom Statistischen Bundesamt zum 30.09.2019 mit 83.149.300 angegeben (Stand 08.01.2020, Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011) (81). Für die Berechnung des Anteils an Patienten in der GKV in der Zielpopulation wird demzufolge von 87,9% ausgegangen. Somit ergeben sich 525 bis 1.233 Patienten in der GKV.

Tabelle 3-14 zeigt zusammenfassend die einzelnen Schritte der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-14: Übersicht über die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Population	Anteil in %		Anzahl Patienten ^a	
	Unter- grenze	Ober- grenze	Unter- grenze	Ober- grenze
Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation	--	--	1.114	2.616
Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten	90,7	90,7	1.010	2.373
Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die nach einer Erstlinientherapie mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten	59,1	59,1	597	1.403
GKV-Patienten in der Zielpopulation	87,9 ^a	87,9 ^a	525	1.233

a: Selbst berechnete Werte; dargestellt sind die gerundeten Werte, für Berechnungen werden dagegen die nicht gerundeten Werte verwendet.
 BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;
 mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Erheblich	525–1.233
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom			

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

Für die Population der erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, wurde gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet entstammen den aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien sowie aktuellen Publikationen und Fachliteratur. Daten zu Prävalenz und Inzidenz des KRK in Deutschland sind dem Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“, dem „Bericht zum Krebsgeschehen 2016“ und Veröffentlichungen verschiedener epidemiologischer und klinischer Register in Deutschland entnommen. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden darüber hinaus auch medizinisch-wissenschaftliche Publikationen herangezogen. Die Informationen aus dem TKK stammen aus einer im Auftrag von Pierre Fabre durchgeführten aktuellen Registeranalyse.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2017 Kapitel II Neubildungen (C00-D48) 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2017/block-c15-c26.htm>. [Zugriff am: 14.05.2020]
2. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. [Zugriff am: 08.04.2020]
3. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. 2016.
4. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. 2018.
5. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. 2018.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, 2019, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006, zuletzt geändert am 19. Dezember 2019, in Kraft getreten am 15. April 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2126/MVV-RL-2019-12-19-iK-2020-04-15.pdf>. [Zugriff am: 07.05.2020]
8. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSD. Gemeinsames Konzept der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen zur Umsetzung des organisierten Darmkrebsscreenings durch den G-BA. 2017. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/03/Positionspapier_Organisiertes-DK-Screening_M%C3%A4rz2018_final.pdf. [Zugriff am: 07.05.2020]

9. Altenhofen L. Projekt Wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland Berichtszeitraum 2014; 12. Jahresbericht, Version 2. 2016.
10. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-43.e10.
11. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
12. AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Kolorektales Karzinom Abschlussbericht 2011. 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2070/2014-09-03_QSKH-RL_Freigabe-Taetigkeitsbericht-AQUA.pdf. [Zugriff am: 07.05.2020]
13. De Palma FDE, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1-25.
14. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer - mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):455-65.
15. Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G. Entstehung kolorektaler Karzinome. *Dtsch Arztebl International*. 2010;107(43):760-6.
16. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):16365-85.
17. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1079-99.
18. Zhang L, Shay JW. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(8):djw332.
19. Munteanu I, Mastalier B. Genetics of colorectal cancer. *J Med Life*. 2014;7(4):507-11.
20. Leitlinienprogramm Onkologie. Gesundheitsleitlinie Früherkennung von Darmkrebs, 1. Auflage, Juli 2015. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLp1_S3_KRK_2018-04.pdf. [Zugriff am: 09.03.2020]
21. Leitlinienprogramm Onkologie. Darmkrebs im fortgeschrittenen Stadium. Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten (Dezember 2014). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLp3_S3_KRK_2018-04.pdf. [Zugriff am: 07.05.2020]
22. Deutsche Krebshilfe e.V. Darmkrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2018. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Darmkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 07.05.2020]
23. Troiani T. RAS in Colorectal Cancer: ESMO Biomarker Factsheet. 2015. Verfügbar unter: <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Factsheets-on-Biomarkers/RAS-in-Colorectal-Cancer>. [Zugriff am: 07.05.2020]
24. Saeed O, Lopez-Beltran A, Fisher KW, Scarpelli M, Montironi R, Cimadamore A, et al. RAS genes in colorectal carcinoma: pathogenesis, testing guidelines and treatment implications. *J Clin Pathol*. 2019;72(2):135-9.
25. Porru M, Pompili L, Caruso C, Biroccio A, Leonetti C. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2018;37(1):57.

26. Yaeger R, Corcoran RB. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov.* 2019;9(3):329-41.
27. Liu F, Yang X, Geng M, Huang M. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy. *Acta pharmaceutica Sinica B.* 2018;8(4):552-62.
28. Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R, Berenato R, et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2092-7.
29. Bond CE, Whitehall VLJ. How the BRAF V600E Mutation Defines a Distinct Subgroup of Colorectal Cancer: Molecular and Clinical Implications. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:9250757.
30. Ursem C, Atreya CE, Van Loon K. Emerging treatment options for BRAF-mutant colorectal cancer. *Gastrointest Cancer.* 2018;8:13-23.
31. Tumorregister München. ICD-10 C18-C20: Darmtumor Survival. 2020. Verfügbar unter: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>. [Zugriff am: 08.04.2020]
32. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Colon Cancer - Version 3.2020.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Rectal Cancer - Version 3.2020.
35. Targeted Oncology. NCCN Updates Guidelines for BRAF-Mutant CRC to Include Triplet With Encorafenib And Binimetinib. 2019.
36. Pierre Fabre Pharma GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2020.
37. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg. 2017.
38. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016.
39. Hamburgisches Krebsregister. Klinische Krebsregistrierung - Jahresbericht 2018. 2019.
40. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017 - Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013. 2017.
41. Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19. 2018.
42. Saarländisches Krebsregister. Epidemiologischer Kurzbericht – Bösartige Neubildungen, Kolon (ICD-10: C18, ICD-9: 153). Diagnosejahre 2015/2016. Saarland 2019.
43. Saarländisches Krebsregister. Epidemiologischer Kurzbericht – Bösartige Neubildungen, Rektum (ICD-10: C19, C20, ICD-9: 154.0, 154.1). Diagnosejahre 2015/2016. Saarland 2019.
44. Pritzkeleit R, Holzmann J, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J, et al. Krebs in Schleswig-Holstein - Band 11, Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. 2017.
45. Gemeinsames Krebsregister (Hrsg.). Berlin. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 (Jahresbericht). 2015.
46. Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C, Michl M, Schulz C, von Einem JC, et al. Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. *Visc Med.* 2017;33(1):70-5.
47. Sorbye H, Dragomir A, Sundstrom M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According

- to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131046.
48. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011;117(20):4623-32.
 49. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1306-15.
 50. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E, et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1460-9.
 51. Strickler JH, Wu C, Bekaii-Saab T. Targeting BRAF in metastatic colorectal cancer: Maximizing molecular approaches. *Cancer Treat Rev*. 2017;60:109-19.
 52. Sundar R, Hong DS, Kopetz S, Yap TA. Targeting BRAF-Mutant Colorectal Cancer: Progress in Combination Strategies. *Cancer Discov*. 2017;7(6):558-60.
 53. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2648-57.
 54. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4032-8.
 55. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726-36.
 56. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1893-901.
 57. Gomez-Roca CA, Delord J, Robert C, Hidalgo M, von Moos R, Arance A, et al. Encorafenib (LGX818), an oral BRAF inhibitor, in patients (pts) with BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC): results of dose expansion in an open-label, phase 1 study. *Ann Oncol* 2014;25(suppl_4):iv167-209. 2014.
 58. Lam M, Pant S, Yap TA. Combination drug development in BRAF mutant colorectal cancer. *Oncoscience*. 2018;5(3-4):51-3.
 59. Oddo D, Sennott EM, Barault L, Valtorta E, Arena S, Cassingena A, et al. Molecular Landscape of Acquired Resistance to Targeted Therapy Combinations in BRAF-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Res*. 2016;76(15):4504-15.
 60. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. LBA-006 BEACON CRC: a randomized, 3-Arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs. choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 4):iv137-51.
 61. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-43.
 62. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Regorafenib (Stivarga®) - Modul 3 A. 2015.

63. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ramucirumab (Cyramza®) - Modul 3 A. 2016.
64. Krebsregister Chemnitz-Zwickau. EB Chemnitz-Zwickau (West Sachsen), Kolorektale Karzinome C18-C21. 2019.
65. Tumorzentrum Land Brandenburg (Hrsg.). Qualitätsbericht 2013 – Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, Cottbus, überarbeitete Auflage 2014.
66. Freeman J, Hutchison GB. Prevalence, incidence and duration. *Am J Epidemiol.* 1980;112(5):707-23.
67. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1466-75.
68. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34.
69. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer.* 2017;79:50-60.
70. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):57-63.
71. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2019.
72. Benz S, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz - Kolorektales Karzinom-. 2018.
73. Kayhanian H, Goode E, Sclafani F, Ang JE, Gerlinger M, Gonzalez de Castro D, et al. Treatment and Survival Outcome of BRAF-Mutated Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Matched Case-Control Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(1):e69-e76.
74. iOMEDICO AG. Tumorregister Kolorektales Karzinom - Sonderauswertung: BRAF-Mutationsstatus bei Patienten mit mCRC: Testungsrate, Behandlung und Outcome (Modul A und B). 2020.
75. Eschenburg W, al. e. Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms - Was bringen Substanzen nach der Standardtherapie? ONCOReg - Register zur Versorgungsforschung und Qualitätssicherung im Sektor niedergelassener onkologisch tätiger Ärzte. 2019. Verfügbar unter: <https://www.rgb-onkologie.de/en/publikationen/>. [Zugriff am: 07.05.2020]
76. Abrams TA, Meyer G, Schrag D, Meyerhardt JA, Moloney J, Fuchs CS. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(2):djt371.
77. Hess GP, Wang PF, Quach D, Barber B, Zhao Z. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Patterns of Chemotherapy and Biologic Therapy Use in US Medical Oncology Practice. *J Oncol Pract.* 2010;6(6):301-7.
78. Hess LM, Cui ZL, Mytelka DS, Han Y, Goodloe R, Schelman W. Treatment patterns and survival outcomes for patients receiving second-line treatment for metastatic colorectal cancer in the USA. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(4):581-8.

79. Parikh RC, Du XL, Morgan RO, Lairson DR. Patterns of Treatment Sequences in Chemotherapy and Targeted Biologics for Metastatic Colorectal Cancer: Findings from a Large Community-Based Cohort of Elderly Patients. *Drugs Real World Outcomes*. 2016;3(1):69-82.
80. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand: März 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf. [Zugriff am: 06.05.2020]
81. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit zum 30.09.2019; Stand: 08.01.2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 06.05.2020]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

Die zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen (sowohl Kombinations- als auch Monotherapien; siehe Abschnitt 3.1.1). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Abschnitt 3.3 nur Angaben zur günstigsten und teuersten zVT-Option dargestellt. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zum Verbrauch und zu den Kosten der übrigen zVT-Optionen sind in Anhang A aufgeführt.

Neben den Therapien der zVT kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet auch weitere Arzneimittel im Rahmen von Kombinationstherapien zur Anwendung, die zwar nicht für diese Indikation zugelassen sind, von den Leitlinien aufgrund der schlechten Prognose des BRAF-V600E-mutierten mKRK aber explizit als mögliche Behandlungsoptionen genannt und auch regelmäßig angewendet werden: Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib sowie Dabrafenib + Trametinib + Panitumumab (1-5). Um einen möglichst vollständigen Überblick über die im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendeten Therapien zu gewähren, werden in der Kostendarstellung daher auch diese beiden zusätzlichen Therapieoptionen berücksichtigt.

Des Weiteren wird im Folgenden für die Behandlungsdauer rechnerisch standardisiert ein Jahr mit 365 Tagen angenommen, so dass die Anzahl der Zyklen betreffender Arzneimittel auf ein Jahr standardisiert wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Details zu allen Berechnungen finden sich in der zugehörigen Excel-Tabelle (6).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab				
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Encorafenib: 1x täglich (300 mg), kontinuierlich Cetuximab: 1x pro 7-Tage-Zyklus (250 mg/m ² KOF)	Encorafenib: 365 Cetuximab: 53 Zyklen	Encorafenib: 1 Cetuximab: 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	2x täglich, 14x pro 21-Tage-Zyklus (1.250 mg/m ² KOF)	17,38 Zyklen	14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
FOLFIRI + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>FOLFIRI: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF dann 2.400 mg/m² über 46 Stunden)</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF)</p> <p><u>Irinotecan:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m² KOF)</p> <p>Panitumumab: 1x pro 14-Tage-Zyklus (6 mg/kg KG)</p>	<p>FOLFIRI: 5-FU: 27 Zyklen</p> <p><u>Folinsäure:</u> 27 Zyklen</p> <p><u>Irinotecan:</u> 27 Zyklen</p> <p>Panitumumab: 27 Zyklen</p>	<p>FOLFIRI: 5-FU: 1</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1</p> <p><u>Irinotecan:</u> 1</p> <p>Panitumumab: 1</p>
<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>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche</p>				

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab

Encorafenib wird in Kombination mit Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, angewendet. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-16 basieren auf der Fachinformation von Encorafenib (7). Demnach wird Encorafenib kontinuierlich einmal täglich eingenommen. Cetuximab wird einmal wöchentlich intravenös verabreicht. In der Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung so lange weiterzuführen, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Behandlungsmodi der in Tabelle 3-16 angegebenen Therapieoptionen sind der Leitlinie der DGHO zur medikamentösen Tumorthherapie entnommen (8). Eine maximale Therapiedauer ist dort für beide Therapieoptionen nicht angegeben. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Capecitabin

Capecitabin als Monotherapie wird gemäß der Leitlinie zur medikamentösen Tumorthherapie an 14 Tagen eines 21-Tage-Zyklus eingenommen, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause. Unter Annahme einer Dauertherapie und der rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich somit 17,38 Zyklen pro Jahr.

FOLFIRI + Panitumumab

FOLFIRI + Panitumumab wird nach der Leitlinie zur medikamentösen Tumorthherapie an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus verabreicht (8). Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen, ergeben sich somit 27 Zyklen pro Jahr, da die Gabe jeweils am ersten Tag des Zyklus erfolgt.

Geben Sie in der nachfolgenden die Tabelle 3-17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab			
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E- Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Encorafenib: täglich, kontinuierlich (300 mg) Cetuximab: 1x pro 7-Tage-Zyklus (250 mg/m ² KOF)	Encorafenib: 365 Cetuximab: 53

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	14x pro 21-Tage-Zyklus (2x täglich 1.250 mg/m ² KOF)	243
FOLFIRI + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF Bolus dann 2.400 mg/m ² KOF über 46 Stunden) Folinsäure: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF) Irinotecan: 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF) Panitumumab: 1x pro 14-Tage-Zyklus (6 mg/kg KG)	FOLFIRI: 5-FU: 27 Folinsäure: 27 Irinotecan: 27 Panitumumab: 27
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab				
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Encorafenib: 365 Cetuximab: 53	Encorafenib: 300 mg; täglich 1x 300 mg (4 Kapseln à 75 mg) Cetuximab: 475 mg ^a (1x 500 mg Infusionslösung)	Encorafenib: 109.500 mg Cetuximab: 26.500 mg ^{a,b}
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Capecitabin: 243	2.375 mg ^a (1 Filmtablette à 300 mg, 4 Filmtabletten à 500 mg) ^c [2x täglich]	1.117.800 mg ^c

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFIRI + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: 5-FU: 27 <u>Folinsäure:</u> 27 <u>Irinotecan:</u> 27 Panitumumab: 27	FOLFIRI: 5-FU: 5.320 mg ^a (Bolus + 48 Stunden Infusion; 1x 5.000 mg Infusionslösung + 1x 500 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 760 mg ^a (1x 1.000 mg Infusionslösung) <u>Irinotecan:</u> 342 mg ^a (1x 100 mg, 1x 300 mg Infusionslösung) Panitumumab: 462 mg ^d (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 400 mg Infusionslösung)	FOLFIRI: 5-FU: 148.500 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 27.000 mg ^{a,b} <u>Irinotecan:</u> 10.800 mg ^{a,b} Panitumumab: 13.500 mg ^{b,d}
<p>a: Unter Berücksichtigung des Standardpatienten mit 1,90 m² Körperoberfläche b: Die Angaben inkludieren Verwurf. c: Unter Berücksichtigung einer Dosisanpassung auf 2.300 mg d: Unter Berücksichtigung des Standardpatienten mit 77,0 kg Körpergewicht 5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan</p>				

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

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-18 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, basieren auf den

Angaben in der Fachinformation von Encorafenib bzw. in der Leitlinie der DGHO zur medikamentösen Tumortherapie (8). Zudem wurden die anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr herangezogen (siehe Tabelle 3-17). Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Arzneimittel und die Packungsgrößen wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.05.2020) entnommen.

Für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend des Körpergewichts bzw. der Körperoberfläche erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Hierzu wird ein Unisex-Standardpatient basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt (9). Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77 kg.

Die Berechnung der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H mit Hilfe der folgenden Formel (10):

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei der Berechnung des Verbrauchs wird eventuell entstehender Verwurf rechnerisch miteinbezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab

Die Fachinformation von Encorafenib sieht eine orale Darreichungsform vor (7). Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 300 mg einmal täglich (4 Hartkapseln à 75 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 109.500 mg pro Patient.

Cetuximab wird intravenös verabreicht (7, 11). Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 250 mg/m² Körperoberfläche. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² Körperoberfläche ergibt sich damit eine Dosis von 475 mg (1 Infusionslösung à 500 mg). Daraus ergibt sich – unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 26.500 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Capecitabin

Die Angaben zur Dosierung von Capecitabin als Monotherapie wurden der Leitlinie der DGHO zur medikamentösen Tumortherapie entnommen (8). Capecitabin wird oral verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 1.250 mg/m^2 zweimal täglich an 14 Tagen eines 21-Tage-Zyklus. Unter Annahme eines Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ Körperoberfläche ergeben sich somit 2.375 mg pro Einnahme (2x täglich). Es wird davon ausgegangen, dass im Behandlungsalltag die Dosis abgerundet werden würde, so dass der Patient stattdessen 2.300 mg pro Einnahme erhält (1 Filmtablette à 300 mg , 4 Filmtabletten à 500 mg). Es ergibt sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $1.117.800 \text{ mg}$.

FOLFIRI + Panitumumab

Auch die Angaben zur Dosierung von FOLFIRI und Panitumumab wurden der Leitlinie der DGHO zur medikamentösen Tumortherapie entnommen (8). Sowohl 5-FU, als auch Folinsäure, Irinotecan und Panitumumab werden intravenös verabreicht.

5-FU wird zunächst als Bolus gegeben, gefolgt von einer 46-stündigen Dauerinfusion. Die Dosierung des Bolus beträgt 400 mg/m^2 , während die Dauerinfusion mit einer Dosis von 2.400 mg/m^2 verabreicht wird. Für 5-FU ergibt sich damit – unter Annahme eines Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ Körperoberfläche – insgesamt eine Dosis von 5.320 mg (1 Infusionslösung à 5.000 mg und 1 Infusionslösung à 500 mg). Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 148.500 mg .

Folinsäure wird intravenös mit einer Dosis von 400 mg/m^2 verabreicht. Bei einem Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ Körperoberfläche ergibt sich somit eine Dosis von 760 mg , wodurch eine Infusion à 1.000 mg verabreicht werden muss. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 27.000 mg .

Irinotecan wird ebenfalls intravenös mit einer Dosis von 180 mg/m^2 verabreicht. Bei einem Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ Körperoberfläche entspricht dies einer Dosis von 342 mg , wodurch eine Infusionslösung à 100 mg und eine Infusionslösung à 300 mg verabreicht werden müssen. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10.800 mg .

Panitumumab wird mit einer Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Bei einem Standardpatienten mit $77,0 \text{ kg}$ müssen dem Patienten somit 462 mg (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 400 mg Infusionslösung) verabreicht werden. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.500 mg .

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab				
	Packungsgröße	PZN	AVP bzw. Festbetrag	
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab	BRAFTOVI 75 mg Hartkapseln			
	168 Stk.	14439662	6.950,66 €	6.555,21 €
	ERBITUX 5 mg/ml Infusionslösung, 100 ml			
	100 ml Infusionslösung	00493540	1.471,55 €	1.388,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin				
Capecitabin	CAPECITABIN Accord 300 mg Filmtabletten			
	30 Stk.	11645390	36,09 €	34,32 €
	CAPECITABIN Accord 500 mg Filmtabletten			
	120 Stk.	08624378	151,57 €	149,80 €
FOLFIRI + Panitumumab				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslg. 500 mg			
	500 mg Infusionslösung	07072439	13,89 €	12,12 €
	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslg. 5000 mg			
	5.000 mg Infusionslösung	07020394	33,75 €	31,89 €

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
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 1000mg Injektionslsg.			
	1.000 mg Infusionslösung	06415481	371,85 €	370,08 €
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L.			
	100 mg Infusionslösung	14279684	198,02 €	172,59 €
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300 mg K.z.H.Inf.L.			
	300 mg Infusionslösung	14279709	573,66 €	500,69 €
Panitumumab	VECTIBIX 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung			
	100 mg Infusionslösung	06078606	649,09 €	611,99 €
	VECTIBIX 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung			
	400 mg Infusionslösung	06078629	2.531,56 €	2.388,49 €
5-FU: 5-Fluorouracil; AVP: Apothekenverkaufspreis; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Injektionslsg.: Injektionslösung; K.z.H.Inf.L.: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Konz.z.Herst.e.Infusionslösung: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PZN: Pharmazentralnummer; Stk.: Stück				

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

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
(1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
(7% für patentgeschützte Produkte).

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zVT sowie bei den weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet berücksichtigt. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die

GKV kostengünstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des errechneten Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Existiert ein Festbetrag, wird dieser unter Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V zur weiteren Berechnung verwendet. Stand der Information ist der 01.05.2020.

Mit den in Tabelle 3-19 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab				
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-	-
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	53
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-	-
FOLFIRI + Panitumumab				
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27
Panitumumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	27
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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

In Tabelle 3-20 werden nur die Kosten, die bei der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. der Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung anfallen, angegeben. Der Auszug der dafür anfallenden Kosten wurde der Hilfstaxe entnommen (12-15). Von der Darstellung anfallender Kosten, die nicht über die im Rahmen der üblichen Anwendung im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wird abgesehen. Darunter fallen z. B. ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten regelhafter Laborleistungen, Kosten für die Applikation des Arzneimittels, Routineuntersuchungen und Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs. Des Weiteren werden keine Kosten für die Ermittlung des BRAF-V600-Mutationsstatus erhoben. Die Testung wird gemäß den im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien als Routinediagnostik im Rahmen der Behandlung von Patienten mit metastasiertem KRK angesehen (1-3).

Durch die Applikation von Cetuximab im Rahmen der Behandlung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern. Bei der zVT FOLFIRI + Panitumumab fallen ebenfalls Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung an (siehe Tabelle 3-20).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Kosten bei Verabreichung der jeweiligen Arzneimittel wurden der Hilfstaxe entnommen (12-15). Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab			
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.763,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Capecitabin			
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-
FOLFIRI + Panitumumab			
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €

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
Panitumumab	systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.917,00 €
Summe FOLFIRI + Panitumumab			4.104,00 €
BRAf: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab					
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom	56.967,90 €	-	-	56.967,90 €
Cetuximab	mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	73.612,76 €	-	3.763,00 €	77.375,76 €
Summe		130.580,66 €		3.763,00 €	134.343,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	2.982,74 €	-	-	2.982,74 €
FOLFIRI + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	110.374,38 €	-	4.104,00 €	114.478,38 €
Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Werte herangezogen. 5BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, regelhaft weit kürzer als ein Jahr ausfällt, werden im Folgenden die Therapiekosten aller Studienarme der tatsächlichen mittleren Behandlungsdauer, wie sie in der hier berichteten Studie BEACON CRC beobachtet wurde, dargestellt (siehe auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers). Cetuximab wird oftmals in der Krankenhausambulanz infundiert. Die Krankenhausambulanzen werden aus der Krankenhausapotheke versorgt. Eventuelle Rabatte an die Krankenhausapotheke sind in der Berechnung der Kosten nicht berücksichtigt.

In der für das Dossier relevanten Studie betrug die mittlere Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) im ENCO/CETUX-Arm 5,75 Monate und im Kontroll-Arm 2,41 Monate. Die anteiligen Behandlungskosten (5,75 Monate entsprechen ca. 47,9% bzw. 2,41 Monate entsprechen ca. 20,1% der bisher veranschlagten Behandlungsdauer von einem Jahr) der zuvor berechneten Jahrestherapiekosten finden sich in Tabelle 3-24.

Tabelle 3-24: Behandlungskosten unter Berücksichtigung der medianen Behandlungsdauer in der Studie BEACON CRC

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient in €	Behandlungskosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab					
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer	27.297,12 €	-	-	27.297,12 €
Cetuximab	BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	35.272,78 €	-	1.803,10 €	37.075,89 €
Summe Encorafenib + Cetuximab		62.569,90 €			64.373,00 €
Kontrollarme der Studie BEACON CRC					
Irinotecan + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	18.434,76 €	-	1.194,96 €	19.629,72 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient in €	Behandlungskosten pro Patient in Euro
FOLFIRI + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	20.680,65 €	-	1.194,96 €	21.875,61 €

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Aktuelle Versorgungssituation

Die Zielpopulation für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab umfasst erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben. Für diese spezifische Behandlungssituation sind außer Encorafenib in Kombination mit Cetuximab keine weiteren Wirkstoffe explizit zugelassen. Für die Behandlung des mKRK nach systemischer Vortherapie, welches auch BRAF-V600E-Mutationen umfasst, stehen die Wirkstoffe Trifluridin/Tipiracil, 5-Fluorouracil (ggf. in Kombination mit Folinsäure), Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan, Mitomycin, Regorafenib, Bevacizumab, Ramucirumab, Aflibercept, Cetuximab und Panitumumab zur Verfügung. Aufgrund der schlechten Prognose für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation sollte hier nach den Leitlinien bereits frühzeitig die Einleitung einer intensivierten Chemotherapie (z. B. mit FOLFOXIRI ± Bevacizumab) oder der Einschluss in eine klinische Studie erfolgen. Insgesamt zeigt sich aus der vorliegenden Evidenz, dass die konkrete Therapiewahl für

Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation nach einer systemischen Vortherapie von individuellen Faktoren wie Komorbidität und die Art und Anzahl der Vortherapien abhängt (16). Für die Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab kommen grundsätzlich alle Patienten der Zielpopulation in Frage, jedoch ist davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der Verschreibungen auf die genannten Therapien entfällt. Wie die Analyse des TKK zeigt, kommen nur 68% der Patienten nach einer Erstlinie für eine Zweitlinientherapie in Frage; der Großteil der 32% Patienten, die nicht für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen, versterben unter/nach der Erstlinie (17).

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Encorafenib verweist bezüglich Kontraindikationen lediglich auf Überempfindlichkeiten gegenüber den Wirkstoffen oder sonstigen Bestandteilen der Arzneimittels (7). Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass es aufgrund von Kontraindikationen zu einer wesentlichen Verminderung der Versorgungsanteile kommt.

Patientenpräferenzen

Auch wenn mit der Kombination aus Encorafenib/Cetuximab eine neue Option zur Behandlung des mKRC bei Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass sich ein Teil der potenziellen Patienten aufgrund individueller Faktoren gegen diese Therapie entscheidet. Hierzu können klinische Gründe wie z. B. der Allgemeinzustand des Patienten bei Vorliegen eines hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H-Status) die Bevorzugung einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren zählen. Ebenso kommt eine Entscheidung des Patienten generell gegen eine weitere Therapie oder der Einschluss in eine klinische Studie in Frage. Eine deutsche Untersuchung zum BRAF-Mutations- und MSI-Status zeigte, dass BRAF-mutierte Tumoren in 57,9% der Fälle einen MSI-H-Status aufweisen (18). Es ist zu erwarten, dass MSI-H-Patienten zunehmend primär mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden, so dass die Therapie mit Encorafenib/Cetuximab bei Versagen der Checkpoint-Inhibition in der folgenden Therapielinie zum Einsatz kommt; entsprechend verringert sich sowohl die Anzahl der mit Encorafenib/Cetuximab behandelten Patienten als auch die Dauer der Therapie durch den Einsatz in Folgelinien. Eine Abschätzung des Einflusses dieser Therapiesituation auf die Versorgungsanteile ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich.

Anteil der Therapieabbrüche bei der Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab

Da keine Angaben zur Abbruchrate in der medizinischen Praxis vorliegen, wird auf die Studie BEACON CRC (siehe Modul 4) zurückgegriffen. Dort haben 12% der Patienten des Encorafenib/Cetuximab-Arms die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Inwiefern diese Abbruchrate dem klinischen Alltag entspricht, ist derzeit jedoch nicht abschätzbar.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Therapie mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab erfolgt ambulant, ein stationärer Aufenthalt ist nicht erforderlich.

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.

Für die Behandlung der Zielpopulation sind im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie verschiedene Behandlungsoptionen geeignet, welche von individuellen Faktoren wie Komorbidität und Art und Anzahl der Vortherapien abhängen. Für die Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab kommen grundsätzlich alle Patienten der Zielpopulation in Frage, es ist jedoch anzunehmen, dass ein Teil der Verschreibungen auf andere patientenindividuelle Therapien entfällt (z. B. ist zukünftig ein verstärkter primärer Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren bei MSI-H-Status zu erwarten). Pierre Fabre geht jedoch davon aus, dass Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Laufe der Zeit einen relevanten Versorgungsanteil einnehmen wird. Auf Basis der o. g. Analysen aus dem TKK-Register ist dabei davon auszugehen, dass der maximal mögliche Versorgungsanteil bei ca. 70% liegen wird, da ein Teil der Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie verstirbt bzw. nach der Erstlinie nicht mehr für eine weitere Therapie geeignet ist. Insgesamt ist hierbei zu beachten, dass es durch den Markteintritt von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab nicht zu einer Ausweitung der versorgten Patienten kommt. Eine genaue Quantifizierung der Versorgungsanteile ist zum jetzigen Zeitpunkt aus den oben beschriebenen Gründen nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen der Arzneimittel, der Leitlinie der DGHO zur medikamentösen Therapie oder Publikationen zu Studien entnommen.

Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße, auf Grundlage derer entsprechende Dosisberechnungen durchgeführt werden, entstammen den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT sowie der vergleichbaren Therapiealternativen wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.05.2020). Angaben zu den Kosten der sonstigen GKV-Leistungen für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beziehen sich auf die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ entnommen.

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.

Die Informationen aus dem TKK stammen aus einer im Auftrag von Pierre Fabre durchgeführten aktuellen Registeranalyse.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, 2019, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2019.
2. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. 2018.
3. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. 2018.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer - Version 3. 2020.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer - Version 3. 2020.
6. Pierre Fabre GmbH. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2020.
7. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2020) - Encorafenib. 2020.
8. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Herausgeber). Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumorthherapie. 2017. S. 1-16.
9. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
10. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ramucirumab (Cyramza®) - Modul 3 A. 2016.

11. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung (Stand 05/2019) - Cetuximab. 2019.
12. GKV-Spitzenverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) gültig ab 01.10.2009. 2009.
13. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02.2018 –. 2018.
14. GKV-Spitzenverband. 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. 2015.
15. GKV-Spitzenverband. Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19.01.2018. 2018.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-219. 2020.
17. iOMEDICO AG. Tumorregister Kolorektales Karzinom - Sonderauswertung: BRAF-Mutationsstatus bei Patienten mit mCRC: Testungsrate, Behandlung und Outcome (Modul A und B). 2020.
18. Bläker H, Alwers E, Arnold A, Herpel E, Tagscherer KE, Roth W, et al. The Association Between Mutations in BRAF and Colorectal Cancer–Specific Survival Depends on Microsatellite Status and Tumor Stage. J Clin Gastroenterol. 2019;17(3):455-62.e6.

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.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation zu Encorafenib entnommen, soweit sie für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant sind (1).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Encorafenib sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 300 mg (4 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab.

Art der Anwendung

Braftovi ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Sie können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Vergessene Dosen

Falls eine Encorafenib-Dosis vergessen wurde, sollte diese nur dann nachgeholt werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme mehr als 12 Stunden beträgt.

Erbrechen

Falls es nach der Einnahme von Encorafenib zum Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Dosisanpassungen

Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch von Encorafenib erforderlich sein (siehe Tabelle 3-25, Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27).

Für Informationen zur Dosierung und den empfohlenen Dosisanpassungen von Cetuximab, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Cetuximab.

Empfehlungen zur Dosisreduktion von Encorafenib finden sich in Tabelle 3-25.

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab in der Indikation Kolorektalkarzinom

Dosisstufe	Encorafenib-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab
Anfangsdosis	300 mg einmal täglich
1. Dosisreduktion	225 mg einmal täglich
2. Dosisreduktion	150 mg einmal täglich

Wird Encorafenib dauerhaft abgesetzt, sollte auch Cetuximab abgesetzt werden.

Wird Cetuximab dauerhaft abgesetzt, sollte auch Encorafenib abgesetzt werden.

Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen sind nachstehend und in Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27 angegeben.

Neue primäre kutane maligne Erkrankungen: Keine Dosisanpassungen für Encorafenib erforderlich.

Neue primäre nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation: Es sollte erwogen werden, Encorafenib dauerhaft abzusetzen.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab bei ausgewählten Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
<i>Hautreaktionen</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn sich der Hautausschlag innerhalb von 2 Wochen unter Behandlung verschlechtert bzw. nicht verbessert, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt werden und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 3) wieder aufgenommen werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<i>Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt und unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) sollten eingeleitet werden. Wenn innerhalb von 2 Wochen trotz unterstützender Behandlung keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt, unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) eingeleitet und der Patient wöchentlich untersucht werden. Die Behandlung mit Encorafenib sollte nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
<i>Uveitis einschließlich Iritis und Iridozyklitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 1-3 	Wenn eine Uveitis Grad 1 oder 2 nicht auf eine spezifische (z. B. topische) Augenbehandlung anspricht oder bei einer Uveitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Encorafenib ausgesetzt und die ophthalmologische Kontrolle innerhalb von 2 Wochen wiederholt werden. Wenn es sich um eine Uveitis Grad 1 handelt und diese auf Grad 0 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn es sich um eine Uveitis Grad 2 oder 3 handelt und diese auf Grad 0 oder 1 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn innerhalb von 6 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die ophthalmologische Kontrolle wiederholt und die Behandlung mit Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt und eine Nachuntersuchung mittels ophthalmologischer Kontrolle durchgeführt werden.
<i>QTc-Verlängerung</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF >500 ms und Veränderung um ≤60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Behandlung mit Encorafenib sollte mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn QTcF ≤500 ms. Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn die QTc-Verlängerung mehr als einmal auftritt.
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF >500 ms und Anstieg um >60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn 	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
<i>Abnormale Leberwerte</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 (AST oder ALT >3 x – ≤5 x ULN) 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn innerhalb von 4 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib pausiert werden bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 oder auf Werte vor Behandlungsbeginn bzw. Ausgangswerte und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.
<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT >5 x ULN und Bilirubin im Blut >2 x ULN) 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT >20 ULN) 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. <p>Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Erneutes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT >5x ULN und Bilirubin im Blut >2x ULN) 	Es sollte in Erwägung gezogen werden, Encorafenib dauerhaft abzusetzen.
<ul style="list-style-type: none"> Erneutes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT >20 ULN) 	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<p>a: NCI CTCAE, Version 4.03 ALT: Alanin-Amino-Transferase; AST: Aspartat-Amino-Transferase; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PPES: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom; QTc: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia; ULN: Obere Grenze des Normbereichs</p>	

Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab bei sonstigen Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Erneut auftretende oder nicht akzeptable Nebenwirkungen Grad 2 Erstes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.

Schweregrad der Nebenwirkung	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten von irgendeiner Nebenwirkung Grad 4 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. <p>Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 	Dauerhaftes Absetzen von Encorafenib sollte in Erwägung gezogen werden.
<ul style="list-style-type: none"> Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4 	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung kann eine erhöhte Encorafenib-Exposition auftreten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Behandlung mit Encorafenib sollte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht mit einer Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen.

Für Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung ist, basierend auf einer populations-pharmakokinetischen (PK) Analyse, keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten mit Encorafenib vor. Daher kann die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht bestimmt werden. Encorafenib sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Encorafenib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Encorafenib wird bei Patienten mit Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation in Kombination mit Cetuximab gegeben. Für zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Cetuximab-Behandlung siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Cetuximab.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Encorafenib muss bei den Patienten ein metastasiertes Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation mittels eines validierten Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurde nur für Patienten mit Kolorektalkarzinomen, die eine BRAF-V600E-Mutation exprimieren, belegt. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit einem Kolorektalkarzinom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.

Blutungen

Bei Anwendung von Encorafenib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen und Thrombozyten-Aggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen. Blutungsereignisse Grad ≥ 3 sollten mittels Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung (siehe Tabelle 3-27) und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.

Okuläre Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Encorafenib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich Uveitis, Iritis und Iridozyklitis.

Die Patienten sollten bei jeder Visite auf Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden. Falls Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Sehstörung, einschließlich Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds, verschwommenem Sehen oder Sehverlust, festgestellt werden, wird eine sofortige ophthalmologische Untersuchung empfohlen.

Wenn während der Behandlung eine Uveitis, einschließlich Iridozyklitis und Iritis, auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patienten, die mit BRAF-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. Eine gezielte QT-Intervall-Studie zur Beurteilung des Potenzials von Encorafenib hinsichtlich der Verlängerung des QT-Intervalls wurde nicht durchgeführt.

Insgesamt deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass Encorafenib als Einzelwirkstoff das Potenzial besitzt, die Herzfrequenz leicht zu erhöhen. Die Ergebnisse gepoolter Kombinationsstudien zu Encorafenib und Binimetinib mit den empfohlenen Dosen sowie einer Studie zu Encorafenib als Einzelwirkstoff deuten darauf hin, dass Encorafenib das Potenzial hat, eine geringfügige Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc-Intervall) zu bewirken (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Es gibt nicht genügend Daten, um eine klinisch signifikante expositionsabhängige QT-Verlängerung auszuschließen.

Aufgrund des potenziellen Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls wird empfohlen, abnormale Werte für Serumelektrolyte, einschließlich Magnesium und Kalium, zu korrigieren und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) vor Einleitung und während der Behandlung zu kontrollieren.

Es wird empfohlen, vor der Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, einen Monat nach Therapiebeginn und nachfolgend während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls kann durch Dosisverringern, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neue primäre maligne Erkrankungen

Bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten wurden neue primäre kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen beschrieben; diese können unter Encorafenib auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Kutane maligne Erkrankungen

Bei mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Encorafenib, behandelten Patienten traten kutane maligne Erkrankungen wie Plattenepithelkarzinom der Haut (cutaneous Squamous Cell Carcinoma, cuSCC) einschließlich Keratoakanthom auf.

Bei mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Encorafenib, behandelten Patienten wurden neue primäre Melanome beschrieben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung erfolgen. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt umgehend über die Entwicklung neuer Hautläsionen zu informieren. Die Behandlung mit Encorafenib sollte ohne Dosisanpassung fortgesetzt werden.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Encorafenib maligne Erkrankungen fördern, die mit der RAS-Aktivierung durch Mutation oder anderen Mechanismen assoziiert sind. Bei Patienten, die Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT- (computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation entwickeln, sollte das dauerhafte Absetzen von Encorafenib erwogen werden. Bei Patienten mit früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation sollten Nutzen und Risiken vor der Anwendung von Encorafenib sorgfältig abgewogen werden.

Abnormale Leberwerte

Unter der Anwendung von Encorafenib wurden abnormale Leberwerte, darunter Erhöhungen von Aspartat-Amino-Transferase (AST) und Alanin-Amino-Transferase (ALT), beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Encorafenib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich abnormale Leberwerte zeigen, sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder das Absetzen der Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

Da Encorafenib vorwiegend über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition mit Encorafenib auftreten, die innerhalb der zwischen den Patienten beobachteten Expositionsvariabilität liegt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Mangels klinischer Daten wird die Behandlung mit Encorafenib für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Die Anwendung von Encorafenib muss bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht mit einer Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird darüber hinaus unter laufender Therapie eine engmaschigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen, einschließlich klinischer Untersuchungen und Leberfunktionstests sowie EKG-Untersuchungen entsprechend der klinischen Indikation.

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Die Anwendung von Encorafenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter Anwendung von Encorafenib als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Binimetinib oder Cetuximab wurde

häufig ein Anstieg des Kreatininwertes berichtet. Die beobachteten Fälle von Nierenversagen, einschließlich akutem Nierenschaden und Niereninsuffizienz, waren im Allgemeinen mit Erbrechen und Dehydratation assoziiert. Zu den weiteren begünstigenden Faktoren zählten Diabetes und Hypertonie. Der Kreatininwert im Blut sollte entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden. Sollten sich erhöhte Kreatininwerte zeigen, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen des Arzneimittels erfolgen (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit Encorafenib sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor unumgänglich ist, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitors mit Encorafenib sollte mit Vorsicht erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Encorafenib wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von moderaten (Diltiazem) und starken (Posaconazol) CYP3A4-Inhibitoren und Encorafenib als Einmalgabe bei gesunden Probanden führte zu einem 2- bzw. 3-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einem Anstieg der maximalen Encorafenib-Konzentration (C_{\max}) um 44,6% bzw. 68,3%.

Modellbasierte Vorhersageanalysen deuten darauf hin, dass die Wirkung von Posaconazol nach wiederholter Anwendung hinsichtlich AUC ähnlich (3-facher Anstieg) und hinsichtlich C_{\max} geringfügig höher (2,7-facher Anstieg) sein könnte. Modellbasierte Prädiktionsanalysen mit Ketoconazol deuten auf einen Anstieg um das ungefähr 5-fache für die Encorafenib-AUC und das 3- bis 4-fache für die Encorafenib- C_{\max} nach Verabreichung von 450 bzw. 300 mg Encorafenib einmal täglich hin.

Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit starken CYP3A4-Inhibitoren vermieden werden (aufgrund einer erhöhten Encorafenib-Exposition und eines möglichen Anstiegs der Toxizität, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Starke CYP3A4-Inhibitoren sind u. a. Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Posaconazol und Grapefruitsaft. Lässt sich die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors nicht vermeiden, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren sollte mit Vorsicht erfolgen. Beispiele für moderate CYP3A4-Inhibitoren sind u. a. Amiodaron, Erythromycin,

Fluconazol, Diltiazem, Amprenavir und Imatinib. Wird Encorafenib gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor verabreicht, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit einem CYP3A4-Induktor wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht; eine Verringerung der Encorafenib-Exposition ist jedoch wahrscheinlich und kann zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit führen. Moderate bis starke CYP3A4-Induktoren sind u. a. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut. Die Anwendung anderer Substanzen ohne oder mit geringem CYP3A-induzierendem Potenzial sollte in Erwägung gezogen werden.

Wirkung von Encorafenib auf andere Arzneimittel

CYP-Substrate

Encorafenib ist sowohl ein Inhibitor als auch ein Induktor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten (z. B. hormonelle Kontrazeptiva) kann zu einer erhöhten Toxizität oder zum Wirksamkeitsverlust dieser Substanzen führen. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten sollte mit Vorsicht erfolgen.

Encorafenib ist ein UGT1A1-Inhibitor. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Wirkstoffen, die Substrate von UGT1A1 sind (z. B. Raltegravir, Atorvastatin, Dolutegravir), kann deren Exposition erhöht sein; daher sollte diese Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Transporter Substrate

Encorafenib ist ein potenzieller Inhibitor verschiedener Transporter. Wirkstoffe, die Substrate der renalen Transporter OAT1, OAT3, OCT2 (wie Furosemid oder Penicillin), der hepatischen Transporter OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (wie Atorvastatin oder Bosentan) oder von BCRP (wie Methotrexat oder Rosuvastatin) oder von P-gp (z. B. Posaconazol) sind, können eine erhöhte Exposition aufweisen und sollten daher nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Encorafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Daher sind Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, anzuweisen, eine zusätzliche oder alternative Methode wie eine Barrieremethode (z. B. Kondom) während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Encorafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Encorafenib wird während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Wenn Encorafenib während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung mit Encorafenib schwanger wird, muss sie über die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Encorafenib oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Encorafenib-Therapie abgesetzt wird. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter in Betracht zu ziehen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Encorafenib auf die Fertilität beim Menschen vor. Basierend auf tierexperimentellen Befunden kann die Verwendung von Encorafenib die Fertilität fortpflanzungsfähiger Männer beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Da diesbezüglich die klinische Relevanz unklar ist, sollten männliche Patienten über das potenzielle Risiko der Beeinträchtigung der Spermatogenese informiert werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Encorafenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien sind bei einigen Patienten unter Encorafenib Sehstörungen aufgetreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keine Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

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.

Encorafenib unterliegt der Verschreibungspflicht.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c 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.

Risiko-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

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.

Es wurde kein Annex 127a (ehemals Annex IV) des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt. Es liegen somit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Encorafenib und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen CHMP Assessment Report entnommen (2) und sind in Tabelle 3-28 und Tabelle 3-29 aufgeführt.

Tabelle 3-28: Übersicht zu wichtigen Punkten in Bezug auf die Sicherheit von Encorafenib

Wichtige identifizierte Risiken	Sekundäre Haut-Neoplasien: kutanes Plattenepithelkarzinom sowie neues primäres Melanom
Wichtige potenzielle Risiken	QT-Verlängerung Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation Überexposition aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von starken oder moderaten CYP450 3A4 Inhibitoren Überexposition bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Tabelle 3-29: Übersicht zu den Risikominimierungsmaßnahmen

Wichtige Punkte in Bezug auf die Sicherheit	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken in Bezug auf Encorafenib	
Sekundäre Haut-Neoplasien: kutanes Plattenepithelkarzinom sowie neues primäres Melanom	Routine: Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. Auflistung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. Weitere: keine.
Wichtige potenzielle Risiken in Bezug auf Encorafenib	
QT-Verlängerung	Routine: Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. Weitere: keine.
Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation	Routine: Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. Weitere: keine.
Überexposition aufgrund der gleichzeitigen Anwendung eines starken oder moderaten CYP450 3A4 Inhibitors	Routine: Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. Diskussion in Abschnitt 4.5 der Fachinformation. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. Weitere: keine.
Überexposition bei Patienten mit moderater bis schwere Leberfunktionsstörung	Routine: Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. Weitere: keine.

Wichtige Punkte in Bezug auf die Sicherheit	Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen in Bezug auf Encorafenib	
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routine: Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. Weitere: keine.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

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 Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Encorafenib.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen sind der Fachinformation und dem CHMP Assessment Report entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2020) - Encorafenib. 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. Procedure No: EMEA/H/C/WS1695. 2020.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus	„Vor der Einnahme von Encorafenib muss bei den Patienten ein [...] metastasiertes Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation mittels eines validierten Tests nachgewiesen worden sein.“ (S. 3, Abschnitt 4.4)	ja
2	Überwachung hinsichtlich Sehstörungen	„Die Patienten sollten bei jeder Visite auf Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden. Falls Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Sehstörung, einschließlich Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds, verschwommenem Sehen oder Sehverlust, festgestellt werden, wird eine sofortige ophthalmologische Untersuchung empfohlen.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	nein
3	Überwachung hinsichtlich einer Verlängerung des QT-Intervalls	„Aufgrund des potenziellen Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls wird empfohlen, abnormale Werte für Serumelektrolyte, einschließlich Magnesium und Kalium, zu korrigieren	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) vor Einleitung und während der Behandlung zu kontrollieren.</p> <p>Es wird empfohlen, vor der Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, einen Monat nach Therapiebeginn und nachfolgend während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls kann durch Dosisverringerung, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ (S. 4, Abschnitt 4.4)</p>	
4	Überwachung hinsichtlich kutaner maligner Erkrankungen	„Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung erfolgen. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	nein
5	Überwachung hinsichtlich nicht kutaner maligner Erkrankungen	„Bei Patienten, die Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT- (computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	nein
6	Beobachtung hinsichtlich Leberfunktionsstörungen	„Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Encorafenib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		kontrolliert werden.“ (S. 4, Abschnitt 4.4) „Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird darüber hinaus unter laufender Therapie eine engmaschigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen, einschließlich klinischer Untersuchungen und Leberfunktionstests sowie EKG-Untersuchungen entsprechend der klinischen Indikation.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	
7	Bestimmung des Kreatininwertes	„Der Kreatininwert im Blut sollte entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	ja

BRAf: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CT: Computertomografisch; EKG: Elektrokardiogramm;
Quelle: (1)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-30 haben den Stand vom 17.06.2020 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

2020/Q2

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2020) - Encorafenib. 2020.

Anhang A: Kosten weiterer zVT-Optionen

Tabelle 3-31: Angaben zum Behandlungsmodus

(zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet)

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin = (FOLFOX)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFOX6: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF Bolus + 2.400 mg/m ² KOF über 46 Stunden) Folinsäure: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF) Oxaliplatin: 1x pro 14-Tage-Zyklus (85 mg/m ² KOF)	FOLFOX6: 5-FU: 27 Zyklen Folinsäure: 27 Zyklen Oxaliplatin: 27 Zyklen	FOLFOX6: 5-FU: 1 Folinsäure: 1 Oxaliplatin: 1
FOLFOX + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFOX: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF Bolus und 600 mg/m ² KOF über 22 Stunden) Folinsäure: 1x pro 14-Tage-Zyklus (200 mg/m ² KOF) Oxaliplatin: 1x pro 14-Tage-Zyklus (85 mg/m ² KOF) Bevacizumab: 1x pro 14-Tage Zyklus (5 mg/kg KG)	FOLFOX: 5-FU: 27 Zyklen Folinsäure: 27 Zyklen Oxaliplatin: 27 Zyklen Bevacizumab: 27 Zyklen	FOLFOX: 5-FU: 1 Folinsäure: 1 Oxaliplatin: 1 Bevacizumab: 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Capecitabin + Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Capecitabin: 2x täglich, 14x pro 21-Tage-Zyklus (1.000 mg/m ² KOF) Oxaliplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (130 mg/m ² KOF)	Capecitabin: 17,38 Zyklen Oxaliplatin: 18 Zyklen	Capecitabin: 14 Oxaliplatin: 1
Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Capecitabin: 2x täglich, 14x pro 21-Tage-Zyklus (1.000 mg/m ² KOF) Oxaliplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (130 mg/m ² KOF) Bevacizumab: 1x pro 21-Tage-Zyklus (7,5 mg/kg KG)	Capecitabin: 17,38 Zyklen Oxaliplatin: 18 Zyklen Bevacizumab: 18 Zyklen	Capecitabin: 14 Oxaliplatin: 1 Bevacizumab: 1
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (3.000 mg/m ² KOF über 46 Stunden) Folinsäure: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF) Irinotecan: 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF)	FOLFIRI: 5-FU: 27 Zyklen Folinsäure: 27 Zyklen Irinotecan: 27 Zyklen	FOLFIRI: 5-FU: 1 Folinsäure: 1 Irinotecan: 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
FOLFIRI + Aflibercept	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF Bolus und 2.400 mg/m ² KOF über 46 Stunden) Folinsäure: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF) Irinotecan: 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF) Aflibercept: 1x pro 14-Tage-Zyklus (4 mg/kg KG)	FOLFIRI: 5-FU: 27 Zyklen Folinsäure: 27 Zyklen Irinotecan: 27 Zyklen Aflibercept: 27 Zyklen	FOLFIRI: 5-FU: 1 Folinsäure: 1 Irinotecan: 1 Aflibercept: 1
FOLFIRI + Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF Bolus dann 2.400 mg/m ² über 46 Stunden) Folinsäure: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF) Irinotecan: 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF) Ramucirumab: 1x pro 14-Tage-Zyklus (8 mg/kg KG)	FOLFIRI: 5-FU: 27 Zyklen Folinsäure: 27 Zyklen Irinotecan: 27 Zyklen Ramucirumab: 27 Zyklen	FOLFIRI: 5-FU: 1 Folinsäure: 1 Irinotecan: 1 Ramucirumab: 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
FOLFIRI + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF Bolus dann 2.400 mg/m² KOF über 46 Stunden)</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF)</p> <p><u>Irinotecan:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m² KOF)</p> <p>Bevacizumab: 1x pro 14-Tage Zyklus (5 mg/kg KG)</p>	<p>FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 27 Zyklen</p> <p><u>Folinsäure:</u> 27 Zyklen</p> <p><u>Irinotecan:</u> 27 Zyklen</p> <p>Bevacizumab: 27 Zyklen</p>	<p>FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 1</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1</p> <p><u>Irinotecan:</u> 1</p> <p>Bevacizumab: 1</p>
5-FU-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>5-FU-Monotherapie: <u>5-FU:</u> 6x pro 56-Tage-Zyklus (2.600 mg/m² KOF)</p> <p><u>Folinsäure:</u> 6x pro 56-Tage-Zyklus (500 mg/m² KOF)</p>	<p>5-FU-Monotherapie: <u>5-FU:</u> 6,5 Zyklen</p> <p><u>Folinsäure:</u> 6,5 Zyklen</p>	<p>5-FU-Monotherapie: <u>5-FU:</u> 6</p> <p><u>Folinsäure:</u> 6</p>
5-FU + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>5-FU: <u>5-FU:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF Bolus dann 600 mg/m² KOF über 22 Stunden)</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (200 mg/m² KOF)</p> <p>Bevacizumab: 1x pro 14-Tage-</p>	<p>5-FU: <u>5-FU:</u> 27 Zyklen</p> <p><u>Folinsäure:</u> 27 Zyklen</p> <p>Bevacizumab: 27 Zyklen</p>	<p>5-FU: <u>5-FU:</u> 1</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1</p> <p>Bevacizumab: 1</p>

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)
		Zyklus (5 mg/kg KG)		
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Capecitabin: 2x täglich, 14x pro 21-Tage-Zyklus (1.250 mg/m ² KOF) Bevacizumab: 1x pro 21-Tage-Zyklus (7,5 mg/kg KG)	Capecitabin: 17,38 Zyklen Bevacizumab: 18 Zyklen	Capecitabin: 14 Bevacizumab: 1
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	1x pro 21-Tage-Zyklus (350 mg/m ² KOF)	18 Zyklen	Irinotecan: 1
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	2x täglich an Tag 1 – 5 und Tag 8 – 12 eines 28-Tage-Zyklus (35 mg/m ² KOF)	14 Zyklen	Trifluridin/Tipiracil: 10
Irinotecan + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Irinotecan: 2x pro 28-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF) Cetuximab: 4x pro 28-Tage-Zyklus (250 mg/m ² KOF)	Irinotecan: 14 Zyklen Cetuximab: 14 Zyklen	Irinotecan: 2 Cetuximab: 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
FOLFIRI + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: 5-FU: 2x pro 28-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF Bolus dann 2.400 mg/m ² KOF über 46 Stunden) Folinsäure: 2x pro 28-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF) Irinotecan: 2x pro 28-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF) Cetuximab: 4x pro 28-Tage-Zyklus (initial 400 mg/m ² KOF dann 250 mg/m ² KOF)	FOLFIRI: 5-FU: 13 Zyklen Folinsäure: 13 Zyklen Irinotecan: 13 Zyklen Cetuximab: 13 Zyklen	FOLFIRI: 5-FU: 2 Folinsäure: 2 Irinotecan: 2 Cetuximab: 4
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet				
Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Irinotecan: 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF) Cetuximab: 1x pro 14-Tage-Zyklus (500 mg/m ² KOF) Vemurafenib: 2x täglich, kontinuierlich (960 mg)	Irinotecan: 27 Zyklen Cetuximab: 27 Zyklen Vemurafenib: 365	Irinotecan: 1 Cetuximab: 1 Vemurafenib: 1
Dabrafenib + Trametinib + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische	Dabrafenib: 2x täglich, kontinuierlich (150 mg) Trametinib: täglich, kontinuierlich (2 mg)	Dabrafenib: 365 Trametinib: 365	Dabrafenib: 1 Trametinib: 1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Vortherapie erhalten haben	Panitumumab: 1x pro 14-Tage-Zyklus (6 mg/kg KG)	Panitumumab: 27	Panitumumab: 1
<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>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche</p>				

Tabelle 3-32: Behandlungstage pro Patient pro Jahr
(zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFOX6: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF Bolus + 2.400 mg/m ² KOF über 46 Stunden) Folinsäure: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF) Oxaliplatin: 1x pro 14-Tage-Zyklus (85 mg/m ² KOF)	FOLFOX6: 5-FU: 27 Folinsäure: 27 Oxaliplatin: 27

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
FOLFOX + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>FOLFOX: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² Bolus und 600 mg/m² über 22 Stunden)</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (200 mg/m²)</p> <p><u>Oxaliplatin:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (85 mg/m²)</p> <p>Bevacizumab: 1x pro 14-Tage Zyklus (5 mg/kg KG)</p>	<p>FOLFOX: 5-FU: 27</p> <p><u>Folinsäure:</u> 27</p> <p><u>Oxaliplatin:</u> 27</p> <p>Bevacizumab: 27</p>
Capecitabin + Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>Capecitabin: 14x pro 21-Tage-Zyklus (2x täglich 1.000 mg/m² KOF)</p> <p>Oxaliplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (130 mg/m² KOF)</p>	<p>Capecitabin: 243</p> <p>Oxaliplatin: 18</p>
Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>Capecitabin: 14x pro 21-Tage-Zyklus (2x täglich 1.000 mg/m² KOF)</p> <p>Oxaliplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (130 mg/m² KOF)</p> <p>Bevacizumab: 1x pro 21-Tage-Zyklus (7,5 mg/kg KG)</p>	<p>Capecitabin: 243</p> <p>Oxaliplatin: 18</p> <p>Bevacizumab: 18</p>
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>FOLFIRI: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (3.000 mg/m² KOF über 46 Stunden)</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF)</p> <p><u>Irinotecan:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m² KOF)</p>	<p>FOLFIRI: 5-FU: 27</p> <p><u>Folinsäure:</u> 27</p> <p><u>Irinotecan:</u> 27</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
FOLFIRI + Aflibercept	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>FOLFIRI: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF Bolus + 2.400 mg/m² KOF über 46 Stunden)</p> <p>Folinsäure: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF)</p> <p>Irinotecan: 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m² KOF)</p> <p>Aflibercept: 1x pro 14-Tage-Zyklus (4 mg/kg KG)</p>	<p>FOLFIRI: 5-FU: 27</p> <p>Folinsäure: 27</p> <p>Irinotecan: 27</p> <p>Aflibercept: 27</p>
FOLFIRI + Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>FOLFIRI: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF Bolus + 2.400 mg/m² KOF über 46 Stunden)</p> <p>Folinsäure: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF)</p> <p>Irinotecan: 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m² KOF)</p> <p>Ramucirumab: 1x pro 14-Tage-Zyklus (8 mg/kg KG)</p>	<p>FOLFIRI: 5-FU: 27</p> <p>Folinsäure: 27</p> <p>Irinotecan: 27</p> <p>Ramucirumab: 27</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
FOLFIRI + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>FOLFIRI: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF Bolus + 2.400 mg/m² KOF über 46 Stunden)</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF)</p> <p><u>Irinotecan:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m² KOF)</p> <p>Bevacizumab: 1x pro 14-Tage Zyklus (5 mg/kg KG)</p>	<p>FOLFIRI: 5-FU: 27</p> <p><u>Folinsäure:</u> 27</p> <p><u>Irinotecan:</u> 27</p> <p>Bevacizumab: 27</p>
5-FU-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>5-FU-Monotherapie: 5-FU: 6x pro 56-Tage-Zyklus (2.600 mg/m² KOF)</p> <p><u>Folinsäure:</u> 6x pro 56-Tage-Zyklus (500 mg/m² KOF)</p>	<p>5-FU-Monotherapie: 5-FU: 39</p> <p><u>Folinsäure:</u> 39</p>
5-FU + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>5-FU: 5-FU: 1x pro 14-Tage-Zyklus (400 mg/m² KOF Bolus dann 600 mg/m² KOF über 22 Stunden)</p> <p><u>Folinsäure:</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus (200 mg/m² KOF)</p> <p>Bevacizumab: 1x pro 14-Tage-Zyklus (5 mg/kg KG)</p>	<p>5-FU: 5-FU: 27</p> <p><u>Folinsäure:</u> 27</p> <p>Bevacizumab: 27</p>
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>Capecitabin: 14x pro 21-Tage-Zyklus (2x täglich 1.250 mg/m² KOF)</p> <p>Bevacizumab: 1x pro 21-Tage-Zyklus (7,5 mg/kg KG)</p>	<p>Capecitabin: 243</p> <p>Bevacizumab: 18</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	1x pro 21-Tage-Zyklus (350 mg/m ² KOF)	Irinotecan: 18
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	10x pro 28-Tage-Zyklus (2x täglich 35 mg/m ² KOF)	Trifluridin/Tipiracil: 140
Irinotecan + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Irinotecan: 2x pro 28-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF) Cetuximab: 4x pro 28-Tage-Zyklus (250 mg/m ² KOF)	Irinotecan: 27 Cetuximab: 53
FOLFIRI + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: 5-FU: 2x pro 28-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF Bolus dann 2.400 mg/m ² KOF über 48 Stunden) Folinsäure: 2x pro 28-Tage-Zyklus (400 mg/m ² KOF) Irinotecan: 2x pro 28-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF) Cetuximab: 4x pro 28-Tage-Zyklus (250 mg/m ² KOF)	FOLFIRI: 5-FU: 27 Folinsäure: 27 Irinotecan: 27 Cetuximab: 53
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet			
Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Irinotecan: 1x pro 14-Tage-Zyklus (180 mg/m ² KOF) Cetuximab: 1x pro 14-Tage-Zyklus (500 mg/m ² KOF)	Irinotecan: 27 Cetuximab: 27

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Vemurafenib: 2x täglich, kontinuierlich (960 mg)	Vemurafenib: 365
Dabrafenib + Trametinib + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolonrektalkarzinom mit einer BRAF-V600E- Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Dabrafenib: 2x täglich, kontinuierlich (150 mg) Trametinib: täglich, kontinuierlich (2 mg) Panitumumab: 1x pro 14-Tage-Zyklus (6 mg/kg KG)	Dabrafenib: 365 Trametinib: 365 Panitumumab: 27
<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>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche</p>			

Tabelle 3-33: Jahresverbrauch pro Patient
(zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFOX6: <u>5-FU:</u> 27 <u>Folinsäure:</u> 27 <u>Oxaliplatin:</u> 27	FOLFOX6: <u>5-FU:</u> 5.320 mg ^a (Bolus + 46 Stunden Infusion; 1x 5.000 mg Infusionslösung +1x 500 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 760 mg ^a (1x 1.000 mg Infusionslösung) <u>Oxaliplatin:</u> 161,5 mg ^a (1x 200 mg Infusionslösung)	FOLFOX6: <u>5-FU:</u> 148.500 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 27.000 mg ^{a,b} <u>Oxaliplatin:</u> 5.400 mg ^{a,b}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFOX + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFOX: 5-FU: 27 <u>Folinsäure:</u> 27 <u>Oxaliplatin:</u> 27 Bevacizumab: 27	FOLFOX: 5-FU: 1900 mg ^a (Bolus + 22 Stunden Infusion; 2 x 1.000 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 380 mg ^a (1x 400 mg Infusionslösung) <u>Oxaliplatin:</u> 161,5 mg ^c (1x 200 mg Infusionslösung) Bevacizumab: 385 mg ^c (1x 400 mg Infusionslösung)	FOLFOX: 5-FU: 54.000 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 10.800 mg ^{a,b} <u>Oxaliplatin:</u> 5.400 mg ^{a,b} Bevacizumab: 10.800 mg ^{b,c}
Capecitabin + Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Capecitabin: 243 Oxaliplatin: 18	Capecitabin: 1.900 mg ^a (3 x 300 mg Filmtabletten + 2 x 500 mg Filmtabletten) Oxaliplatin: 247 mg ^a (1x 200 mg Infusionslösung + 1x 50 mg Infusionslösung)	Capecitabin: 923.400 mg ^a Oxaliplatin: 4.500 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Capecitabin: 243 Oxaliplatin: 18 Bevacizumab: 18	Capecitabin: 1.900 mg ^a (3 x 300 mg Filmtabletten + 2 x 500 mg Filmtabletten) Oxaliplatin: 247 mg ^a (1x 200 mg Infusionslösung + 1x 50 mg Infusionslösung) Bevacizumab: 577,5 mg ^c (1x 400 mg Infusionslösung + 2 x 100 mg Infusionslösung)	Capecitabin: 923.400 mg ^a Oxaliplatin: 4.500 mg ^{a,b} Bevacizumab: 10.800 mg ^{b,c}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 27 <u>Folinsäure:</u> 27 <u>Irinotecan:</u> 27	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 5.700 mg ^a (1x 5.000 mg Infusionslösung; 1x 500 mg Infusionslösung; 1x 250 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 760 mg ^a (1x 1.000 mg Infusionslösung) <u>Irinotecan:</u> 342 mg ^a (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 300 mg Infusionslösung)	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 155.250 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 27.000 mg ^{a,b} <u>Irinotecan:</u> 10.800 mg ^{a,b}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFIRI + Aflibercept	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 27 <u>Folinsäure:</u> 27 <u>Irinotecan:</u> 27 Aflibercept: 27	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 5.320 mg ^a (Bolus + 46 Stunden Infusion; 1x 5.000 mg Infusionslösung + 1x 500 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 760 mg ^a (1x 1.000 mg Infusionslösung) <u>Irinotecan:</u> 342 mg ^a (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 300 mg Infusionslösung) Aflibercept: 308 mg ^b (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 200 mg Infusionslösung)	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 148.500 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 27.000 mg ^{a,b} <u>Irinotecan:</u> 10.800 mg ^{a,b} Aflibercept: 8.100 mg ^{b,c}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFIRI + Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 27 <u>Folinsäure:</u> 27 <u>Irinotecan:</u> 27 Ramucirumab: 27	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 5.320 mg ^a (Bolus + 46 Stunden Infusion; 1x 5.000 mg Infusionslösung + 1x 500 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 760 mg ^a (1x 1.000 mg Infusionslösung) <u>Irinotecan:</u> 342 mg ^a (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 300 mg Infusionslösung) Ramucirumab: 616 mg ^b (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 500 mg Infusionslösung)	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 148.500 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 27.000 mg ^{a,b} <u>Irinotecan:</u> 10.800 mg ^{a,b} Ramucirumab: 16.200 mg ^{b,c}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFIRI + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 27 <u>Folinsäure:</u> 27 <u>Irinotecan:</u> 27 Bevacizumab: 27	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 5.320 mg ^a (Bolus + 46 Stunden Infusion; 1x 5.000 mg Infusionslösung + 1x 500 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 760 mg ^a (1x 1.000 mg Infusionslösung) <u>Irinotecan:</u> 342 mg ^a (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 300 mg Infusionslösung) Bevacizumab: 385 mg ^c (1x 400 mg Infusionslösung)	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 148.500 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 27.000 mg ^{a,b} <u>Irinotecan:</u> 10.800 mg ^{a,b} Bevacizumab: 10.800 mg ^{b,c}
5-FU-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	5-FU-Monotherapie: <u>5-FU:</u> 39 <u>Folinsäure:</u> 39	5-FU-Monotherapie: <u>5-FU:</u> 4.940 mg ^a (1x 5.000 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 950 mg ^a (1x 1.000 mg Infusionslösung)	5-FU-Monotherapie: <u>5-FU:</u> 195.000 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 39.000 mg ^{a,b}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
5-FU + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	5-FU: <u>5-FU:</u> 27 <u>Folinsäure:</u> 27 Bevacizumab: 27	5-FU: <u>5-FU:</u> 1.900 mg ^a (Bolus + 22 Stunden Infusion; 2x 1.000 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 380 mg ^a (1x 400 mg Infusionslösung) Bevacizumab: 385 mg ^c (1x 400 mg Infusionslösung)	5-FU: <u>5-FU:</u> 54.000 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 10.800 mg ^{a,b} Bevacizumab: 10.800 mg ^{b,c}
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Capecitabin: 243 Bevacizumab: 18	Capecitabin: 2.375 mg ^a (1 Filmtablette à 300 mg , 4 Filmtabletten à 500 mg) Bevacizumab: 577,5 mg ^c (1x 400 mg Infusionslösung, 2 x 100 mg Infusionslösung)	Capecitabin: 1.117.800 mg Bevacizumab: 10.800 mg ^{b,c}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Irinotecan: 18	665 mg ^a (1x 100 mg Infusionslösung; 2 x 300 mg Infusionslösung)	12.600 mg ^{a,b}
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Trifluridin/Tipiracil: 140	65 mg ^a (3 Filmtabletten à 15 mg, 1 Filmtablette à 20 mg)	18.200 mg ^a
Irinotecan + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Irinotecan: 27 Cetuximab: 53	Irinotecan: 342 mg ^a (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 300 mg Infusionslösung) Cetuximab: 475 mg ^a (1x 500 mg Infusionslösung)	Irinotecan: 10.800 mg ^{a,b} Cetuximab: 26.500 mg ^{a,b}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFIRI + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 27 <u>Folinsäure:</u> 27 <u>Irinotecan:</u> 27 Cetuximab: 53	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 5.320 mg ^a (Bolus + 48 Stunden Infusion; 1x 5.000 mg Infusionslösung + 1x 500 mg Infusionslösung) <u>Folinsäure:</u> 760 mg ^a (1x 1.000 mg Infusionslösung) <u>Irinotecan:</u> 342 mg ^a (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 300 mg Infusionslösung) Cetuximab: 475 mg ^a (1x 500 mg Infusionslösung)	FOLFIRI: <u>5-FU:</u> 148.500 mg ^{a,b} <u>Folinsäure:</u> 27.000 mg ^{a,b} <u>Irinotecan:</u> 10.800 mg ^{a,b} Cetuximab: 26.500 mg ^{a,b}

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet				
Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Irinotecan: 27 Cetuximab: 27 Vemurafenib: 365	Irinotecan: 342 mg ^a (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 300 mg Infusionslösung) Cetuximab: 950 mg ^a (2x 500 mg Infusionslösung) Vemurafenib: 960 mg; täglich 2x 960 mg (4 Filmtabletten à 240 mg)	Irinotecan: 10.800 mg ^{a,b} Cetuximab: 27.000 mg ^{a,b} Vemurafenib: 700.800 mg
Dabrafenib + Trametinib + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Dabrafenib: 365 Trametinib: 365 Panitumumab: 27	Dabrafenib: 150 mg; täglich 2 x 150 mg (2 Hartkapseln à 75 mg) Trametinib: 2 mg; täglich 1x 2 mg (1 Filmtablette à 2 mg) Panitumumab: 462 mg ^c (1x 100 mg Infusionslösung, 1x 400 mg Infusionslösung)	Dabrafenib: 109.500 mg Trametinib: 730 mg Panitumumab: 13.500 mg ^{b,c}
a: Unter Berücksichtigung des Standardpatienten mit 1,90 m ² Körperoberfläche. b: Die Angaben inkludieren Verwurf. c: Unter Berücksichtigung des Standardpatienten mit 77,0 kg Körpergewicht. 5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin				

Tabelle 3-34: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
FOLFOX				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 500 mg			
	500 mg Infusionslösung	07072439	13,89 €	12,12 €
	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 5000 mg			
	5.000 mg Infusionslösung	07020394	33,75 €	31,98 €
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 1000mg Injektionslsg.			
	1.000 mg Infusionslösung	06415481	371,85 €	370,08 €
Oxaliplatin	OXALIPLATIN STADA 5 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.			
	200 mg Infusionslösung	13576575	399,05 €	378,87 €
FOLFOX + Bevacizumab				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 1000 mg			
	1.000 mg Infusionslösung	07020342	16,40 €	14,63 €
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 400mg Injektionslsg.			
	400 mg Infusionslösung	06415506	165,22 €	163,45 €
Oxaliplatin	OXALIPLATIN STADA 5 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.			
	200 mg Infusionslösung	13576575	399,05 €	378,87 €
Bevacizumab	AVASTIN 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.Dsfl.			
	400 mg Infusionslösung	03159652	1.689,86 €	1.594,86 €
Capecitabin + Oxaliplatin				
Capecitabin	CAPECITABIN Accord 300 mg Filmtabletten			
	30 Stk.	11645390	36,09 €	34,32 €
	CAPECITABIN Accord 500 mg Filmtabletten			
	120 Stk.	08624378	151,57 €	149,80 €

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

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
Oxaliplatin	OXALIPLATIN onkovis 5mg/ml 50mg Konz.z.Her.e.Inf.			
	50 mg Infusionslösung	09641367	186,57 €	176,47 €
	OXALIPLATIN STADA 5 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.			
	200 mg Infusionslösung	13576575	399,05 €	378,87 €
Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab				
Capecitabin	CAPECITABIN Accord 300 mg Filmtabletten			
	30 Stk.	11645390	36,09 €	34,32 €
	CAPECITABIN Accord 500 mg Filmtabletten			
	120 Stk.	08624378	151,57 €	149,80 €
Oxaliplatin	OXALIPLATIN onkovis 5mg/ml 50mg Konz.z.Her.e.Inf.			
	50 mg Infusionslösung	09641367	186,57 €	176,47 €
	OXALIPLATIN STADA 5 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.			
	200 mg Infusionslösung	13576575	399,05 €	378,87 €
Bevacizumab	AVASTIN 25 mg/ml 100 mg Konz.z.Her.e.Inf.Lsg.Dsfl.			
	100 mg Infusionslösung	03159646	474,17 €	446,76 €
	AVASTIN 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Her.e.Inf.Lsg.Dsfl.			
	400 mg Infusionslösung	03159652	1.689,86 €	1.594,86 €
FOLFIRI				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 250 mg			
	250 mg Infusionslösung	07072445	12,61 €	10,84 €
	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 500 mg			
	500 mg Infusionslösung	07072439	13,89 €	12,12 €
	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 5000 mg			
	5.000 mg Infusionslösung	07020394	33,75 €	31,98 €
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 1000mg Injektionslsg.			
	1.000 mg Infusionslösung	06415481	371,85 €	370,08 €

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

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
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L.			
	100 mg Infusionslösung	14279684	198,02 €	172,59 €
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300mg K.z.H.Inf.L.			
	300 mg Infusionslösung	14279709	573,66 €	500,69 €
FOLFIRI + Aflibercept				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 500 mg			
	500 mg Infusionslösung	07072439	13,89 €	12,12 €
	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 5000 mg			
	5.000 mg Infusionslösung	07020394	33,75 €	31,98 €
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 1000mg Injektionslsg.			
	1.000 mg Infusionslösung	06415481	371,85 €	370,08 €
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L.			
	100 mg Infusionslösung	14279684	198,02 €	172,59 €
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300mg K.z.H.Inf.L.			
	300 mg Infusionslösung	14279709	573,66 €	500,69 €
Aflibercept	ZALTRAP 25 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung			
	100 mg Infusionslösung	03800333	390,33 €	388,56 €
	ZALTRAP 25 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung			
	200 mg Infusionslösung	03800362	769,63 €	767,86 €
FOLFIRI + Ramucirumab				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 500 mg			
	500 mg Infusionslösung	07072439	13,89 €	12,12 €
	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 5000 mg			
	5.000 mg Infusionslösung	07020394	33,75 €	31,98 €

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

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
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 1000mg Injektionslsg.			
	1.000 mg Infusionslösung	06415481	371,85 €	370,08 €
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L.			
	100 mg Infusionslösung	14279684	198,02 €	172,59 €
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300mg K.z.H.Inf.L.			
	300 mg Infusionslösung	14279709	573,66 €	500,69 €
Ramucirumab	CYRAMZA 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung			
	100 mg Infusionslösung	10852282	440,91 €	415,34 €
	CYRAMZA 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung			
	500 mg Infusionslösung	10852299	2.141,07 €	2.020,30 €
FOLFIRI + Bevacizumab				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 500 mg			
	500 mg Infusionslösung	07072439	13,89 €	12,12 €
	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 5000 mg			
	5.000 mg Infusionslösung	07020394	33,75 €	31,98 €
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 1000mg Injektionslsg.			
	1.000 mg Infusionslösung	06415481	371,85 €	370,08 €
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L.			
	100 mg Infusionslösung	14279684	198,02 €	172,59 €
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300mg K.z.H.Inf.L.			
	300 mg Infusionslösung	14279709	573,66 €	500,69 €
Bevacizumab	AVASTIN 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.Dsfl.			
	400 mg Infusionslösung	03159652	1.689,86 €	1.594,86 €

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

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
5-FU-Monotherapie				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 5000 mg			
	5.000 mg Infusionslösung	07020394	33,75 €	31,98 €
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 1000mg Injektionslsg.			
	1.000 mg Infusionslösung	06415481	371,85 €	370,08 €
5-FU + Bevacizumab				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 1000 mg			
	1.000 mg Infusionslösung	07020342	16,40 €	14,63 €
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 400mg Injektionslsg.			
	400 mg Infusionslösung	06415506	165,22 €	163,45 €
Bevacizumab	AVASTIN 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Her.e.Inf.Lsg.Dsfl.			
	400 mg Infusionslösung	03159652	1.689,86 €	1.594,86 €
Capecitabin + Bevacizumab				
Capecitabin	CAPECITABIN Accord 300 mg Filmtabletten			
	30 Stk.	11645390	36,09 €	34,32 €
	CAPECITABIN Accord 500 mg Filmtabletten			
	120 Stk.	08624378	151,57 €	149,80 €
Bevacizumab	AVASTIN 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Her.e.Inf.Lsg.Dsfl.			
	100 mg Infusionslösung	03159646	474,17 €	446,76 €
	AVASTIN 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Her.e.Inf.Lsg.Dsfl.			
	400 mg Infusionslösung	03159652	1.689,86 €	1.594,86 €
Irinotecan				
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L.			
	100 mg Infusionslösung	14279684	198,02 €	172,59 €
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300mg K.z.H.Inf.L.			
	300 mg Infusionslösung	14279709	573,66 €	500,69 €

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

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
Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/Tipiracil	LONSURF 15 mg/6,14 mg Filmtabletten			
	60 Stk.	11862153	2.348,49 €	2.346,72 €
	LONSURF 20 mg/8,19 mg Filmtabletten			
	60 Stk.	11862199	3.112,18 €	3.110,41 €
Irinotecan + Cetuximab				
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L.			
	100 mg Infusionslösung	14279684	198,02 €	172,59 €
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300mg K.z.H.Inf.L.			
	300 mg Infusionslösung	14279709	573,66 €	500,69 €
Cetuximab	ERBITUX 5 mg/ml Infusionslösung			
	500 mg Infusionslösung	00493540	1.471,55 €	1.388,92 €
FOLFIRI + Cetuximab				
5-FU	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 500 mg			
	500 mg Infusionslösung	07072439	13,89 €	12,12 €
	BENDA 5 FU 50 mg/ml Injektionslsg. 5000 mg			
	5.000 mg Infusionslösung	07020394	33,75 €	31,98 €
Folinsäure	CALCIUMFOLINAT onkov.10mg/ml 1000mg Injektionslsg.			
	1.000 mg Infusionslösung	06415481	371,85 €	370,08 €
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L.			
	100 mg Infusionslösung	14279684	198,02 €	172,59 €
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300mg K.z.H.Inf.L.			
	300 mg Infusionslösung	14279709	573,66 €	500,69 €
Cetuximab	ERBITUX 5 mg/ml Infusionslösung			
	500 mg Infusionslösung	00493540	1.471,55 €	1.388,92 €

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

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
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet				
Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib				
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100mg K.z.H.Inf.L.			
	100 mg Infusionslösung	14279684	198,02 €	172,59 €
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300mg K.z.H.Inf.L.			
	300 mg Infusionslösung	14279709	573,66 €	500,69 €
Cetuximab	ERBITUX 5 mg/ml Infusionslösung			
	500 mg Infusionslösung	00493540	1.471,55 €	1.388,92 €
Vemurafenib	ZELBORAF 240 mg Filmtabletten			
	56 Stk.	09233438	1.492,39 €	1.408,60 €
Dabrafenib + Trametinib + Panitumumab				
Dabrafenib	TAFINLAR 75 mg Hartkapseln			
	120 Stk.	07699865	5.831,71 €	5.829,94 €
Trametinib	MEKINIST 2,0 mg Filmtabletten			
	30 Stk.	11295412	4.367,28 €	4.365,51 €
Panitumumab	VECTIBIX 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung			
	100 mg Infusionslösung	06078606	649,09 €	611,99 €
	VECTIBIX 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung			
	400 mg Infusionslösung	06078629	2.531,56 €	2.388,49 €
5-FU: 5-Fluorouracil; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Injektionslg.: Injektionslösung; K.z.H.Inf.L.: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Konz.z.Herst.e.Infusionslösung: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PZN: Pharmazentralnummer; Stk.: Stück				

Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet)

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
FOLFOX				
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27
FOLFOX + Bevacizumab				
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	27
Capecitabin + Oxaliplatin				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-	-
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	18

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

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
Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab				
Capecitabin		-	-	-
Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	18
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	18
FOLFIRI				
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27
FOLFIRI + Afibercept				
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27
Afibercept		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27

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

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
FOLFIRI + Ramucirumab				
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27
Ramucirumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	27
FOLFIRI + Bevacizumab				
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	27
5-FU-Monotherapie				
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	39
5-FU + Bevacizumab				
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27

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

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
Bevacizumab	systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	27
Capecitabin + Bevacizumab				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-	-
Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	18
Irinotecan				
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	18
Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-	-
Irinotecan + Cetuximab				
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen	1	27

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

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
	BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zubereitung (Hilfstaxe)		
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	53
FOLFIRI + Cetuximab				
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	53
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet				
Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib				
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	27
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	27
Vemurafenib		-	-	-

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

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
Dabrafenib + Trametinib + Panitumumab				
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-	-
Trametinib		-	-	-
Panitumumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	27
5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
FOLFOX			
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
FOLFOX + Bevacizumab			
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.917,00 €
Summe FOLFOX + Bevacizumab			4.104,00 €
Capecitabin + Oxaliplatin			
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.458,00 €
Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab			
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.458,00 €
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.278,00 €
Summe Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab			2.736,00 €

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
FOLFIRI			
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €
FOLFIRI + Aflibercept			
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €
Aflibercept		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €
Summe FOLFIRI + Aflibercept			4.374,00 €
FOLFIRI + Ramucirumab			
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €
Ramucirumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.917,00 €
Summe FOLFIRI + Ramucirumab			4.104,00 €
FOLFIRI + Bevacizumab			
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Bevacizumab	systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.917,00 €
Summe FOLFIRI + Bevacizumab			4.104,00 €
5-FU-Monotherapie			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.159,00 €
5-FU + Bevacizumab			
5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.917,00 €
Summe 5-FU + Bevacizumab			4.104,00 €
Capecitabin + Bevacizumab			
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.278,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Irinotecan			
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.458,00 €
Trifluridin/Tipiracil			
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-
Irinotecan + Cetuximab			
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.763,00 €
Summe Irinotecan + Cetuximab			5.950,00 €
FOLFIRI + Cetuximab			
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.763,00 €
Summe FOLFIRI + Cetuximab			5.950,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet			
Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib			
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.187,00 €
Cetuximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.917,00 €
Vemurafenib		-	-
Summe Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib			4.104,00 €
Dabrafenib + Trametinib + Panitumumab			
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	-	-
Trametinib		-	-
Panitumumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.917,00 €
5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Tabelle 3-37: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie und weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	21.412,35 €	-	2.187,00 €	23.599,35 €
FOLFOX + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	58.493,88 €	-	4.104,00 €	62.597,88 €
Capecitabin + Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	12.877,45 €	-	1.458,00 €	14.335,45 €
Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	57.668,29 €	-	2.736,00 €	60.404,29 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	29.654,10 €	-	2.187,00 €	31.841,10 €
FOLFIRI + Aflibercept	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	60.584,76 €	-	4.374,00 €	64.958,76 €
FOLFIRI+ Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	95.123,70 €	-	4.104,00 €	99.227,70 €
FOLFIRI + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	72.422,64 €	-	4.104,00 €	76.526,64 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
5-FU-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	15.680,34 €	-	3.159,00 €	18.839,34 €
5-FU + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	48.264,39 €	-	4.104,00 €	52.368,39 €
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	47.773,58 €	-	1.278,00 €	49.051,58 €
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	21.131,46 €	-	1.458,00 €	22.589,46 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	47.369,33 €	-	-	47.369,33 €
Irinotecan + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	91.791,32 €	-	5.950,00 €	97.741,32 €
FOLFIRI + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	102.974,18 €	-	5.950,00 €	108.924,18 €
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet					
Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	166.628,67 €	-	4.104,00 €	170.732,67 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Dabrafenib + Trametinib + Panitumumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	205.057,60 €	-	1.917,00 €	206.974,60 €
<p>Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Werte herangezogen. 5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					