

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3L

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie

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

Stand: 16.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	19
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	20
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	85
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	113
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	118
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	119
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	120
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	121

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab..	12
Tabelle 3-2: Wirkstoffe im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom zum Stand 09/2020 vor Zulassung von Nivolumab	15
Tabelle 3-3: UICC-TNM Klassifikation – Ösophaguskarzinom, ICD-10 C15	24
Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach UICC	25
Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) im Jahr 2016 in Deutschland	33
Tabelle 3-6: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2016 nach Altersgruppen.....	33
Tabelle 3-7: Angaben zur Prävalenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) im Jahr 2016 in Deutschland.....	35
Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2016 nach Altersgruppen	35
Tabelle 3-9: Relatives Überleben von Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) im Jahr 2016 in Deutschland.....	36
Tabelle 3-10: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 1999-2016	38
Tabelle 3-11: Prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 2020-2026 ..	39
Tabelle 3-12: Prävalenz des Ösophaguskarzinoms 2012-2016.....	40
Tabelle 3-13: Prognostizierte Prävalenz des Ösophaguskarzinoms 2020-2026	41
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-15: Einfluss der Annahmen/Parameter auf die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Nivolumab	53
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	54
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	55
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-19: Relevante empfohlene Maßnahmen im Rahmen der BSC basierend auf der S3-Leitlinie [8]	68
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	80
Tabelle 3-25: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel	81
Tabelle 3-26: Dimetindenmaleat als Begleitmedikation für Paclitaxel	81
Tabelle 3-27: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel	82
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	82
Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	84
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	86
Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	116
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Ösophaguskarzinom nach UICC [17]	27
Abbildung 3-2: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2016 nach Altersgruppen [27] ...	34
Abbildung 3-3: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2016 nach Altersgruppen [29]	36
Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2015-2016 [3]	37
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	44
Abbildung 3-6: Flussdiagramm: Zusammenfassung des Berechnungswegs des epidemiologischen Modells.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erste Therapielinie
2L	Zweite Therapielinie
5-FU	5-Fluorouracil
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (Herstellerabgabepreis)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BSC	<i>Best-Supportive Care</i>
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
CMV	Cytomegalievirus
CROSS-Schema	<i>Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer followed by Surgery Study-Schema</i>
CT	Computertomographie
CYPs	Cytochrom-P450-Enzymen
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
dMMR	Defiziente DNA-Mismatchreparatur (<i>Deficient Mismatch Repair</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESCC	Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (<i>Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i>)

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
EU5	Umfasst die Länder Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich der Europäischen Union
G	Gewicht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	<i>Graft-versus-Host Disease</i>
H	Körpergröße
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HSZT	Allogene hämatopoetischen Stammzelltransplantationen
i. v.	Intravenös
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision</i>)
IgG	Immunglobulin G
IU	<i>International Unit</i>
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MSI-H	Hochgradige Mikrosatelliten-Instabilität (<i>Microsatellite Instability - High</i>)
N	Regionale Lymphknoten
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCDB	<i>National Cancer Data Base</i>
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

Abkürzung	Bedeutung
ÖC	Ösophaguskarzinom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (<i>Oesophageal Squamous Cell Carcinoma</i>)
p.o.	Peroral (<i>per os</i>)
PAES	<i>Post-Authorisation Efficacy Study</i>
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PK	Populations-Pharmakokinetik
PSURs	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PVC	Polyvinylchlorid
q3w	Alle drei Wochen
RCC	Nierenzellkarzinom (<i>Renal Cell Carcinoma</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (<i>Risk Management Plan</i>)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (<i>Squamous Cell Cancer of the Head and Neck</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson Syndrom
T	Primärtumor
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TRM	Tumorregister München
TZBB	Tumorzentrum Land Brandenburg e. V.
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)
ULN	Obere Normgrenze
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Abkürzung	Bedeutung
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.

Nivolumab ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert. [1]

Aus Sicht von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) stellt eine **Therapie nach Maßgabe des Arztes** die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet von Nivolumab dar. Dabei sollte die zVT aus Sicht von BMS hinsichtlich der Eignung für eine antineoplastische Therapie aufgeteilt werden. In der nachfolgenden Tabelle 3-1 sind die zVT sowie die Teilpopulationen aus Sicht von BMS und die zVT gemäß des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dargestellt.

Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab

Teilanwendungsgebiete	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie aus BMS-Sicht</i>	
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, <ul style="list-style-type: none"> für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist 	<ul style="list-style-type: none"> Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, <ul style="list-style-type: none"> für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist 	<ul style="list-style-type: none"> Best-Supportive Care
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA</i>	
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.	<ul style="list-style-type: none"> Best-Supportive Care <p>Als Best-Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
BSC: <i>Best-Supportive Care</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;	

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Frage der zVT fand am 17. Februar 2020 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2019-B-292 dokumentiert.

„Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie; nach vorheriger Platin- und Fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie:¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:

- Best-Supportive Care“ [2]

Im Weiteren erläutert der G-BA die Bestimmung von Best-Supportive Care (BSC):

„Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Plattenepithelkarzinom wurde eine Best-Supportive Care bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Geschäftsstelle erläutert dazu, dass laut der in der Evidenzsynopse vorliegenden maßgeblichen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutschen Krebshilfe und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie der Leitlinie des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) auch palliative Chemotherapien zur Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden können. In der deutschen S3-Leitlinie ist die Empfehlung für eine systemische Zweitlinientherapie mit zytotoxischen Arzneimitteln für das Plattenepithelkarzinom schwach („kann“-Empfehlung). Die Leitlinie führt hierzu aus, dass es keine belastbaren Daten zur Wirksamkeit einer Zweit-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gibt, aber kleine Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxanen, Platinderivaten bzw. Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C existieren. Die Symptom-Kontrolle wäre im Rahmen einer individuellen Therapie ein theoretisches Ziel, da weder eine Verlängerung des Gesamtüberlebens noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind. Die Geschäftsstelle erläutert, dass der G-BA vor diesem Hintergrund eine Anwendung von Chemotherapien im Rahmen der Definition einer Best-Supportive Care in diesem Fall für sachgerecht hält, sofern damit individuell eine Symptomkontrolle erzielt werden soll. In diesem Zusammenhang weist die Geschäftsstelle darauf hin, dass im Dossier zu begründen ist, inwiefern eine alleinige Anwendung einer Chemotherapie für alle Patienten der Studienpopulation eine adäquate Umsetzung von Best-Supportive-Care als zweckmäßiger Vergleichstherapie darstellt. Auch die getroffene Vorauswahl von Docetaxel und Paclitaxel ist in diesem Zusammenhang zu begründen. Ferner weist die Geschäftsstelle darauf hin, dass hinsichtlich des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Chemotherapien eine Diskrepanz zwischen in der Indikation

¹ Die finale Formulierung des Anwendungsgebietes weicht geringfügig von der Formulierung ab, auf deren Basis die G-BA-Beratung erfolgt. Die finale Formulierung lautet „Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie“, hat aber angesichts der rein semantischen Anpassungen keinen Einfluss auf bewertungsrelevante Kernpunkte wie Patientenpopulation oder zVT.

zugelassenen Arzneimitteln einerseits und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten Arzneimitteln festgestellt wird.“ [2]

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.

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA folgt teilweise der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zVT. Abweichend von der Auffassung des G-BA sollte nach Ansicht von BMS eine Aufteilung der Patientenpopulation und zVT hinsichtlich der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie erfolgen:

- a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:
 - Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
- b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:
 - Best-Supportive Care

Die Festlegung der zVT orientiert sich an den vier Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA: [3]

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- a. *Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.*
- b. *Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.*
- c. *Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.*
- d. *Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“*

Kriterium 1 – Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Im Anwendungsgebiet **fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom** sind die folgenden Wirkstoffe zugelassen:

Tabelle 3-2: Wirkstoffe im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom zum Stand 09/2020 vor Zulassung von Nivolumab

Wirkstoff ATC-Code (Beispiel Handelsname)	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation, Abschnitt 4.1)
Cisplatin L01XA01 (Cisplatin-Lösung Ribosepharm)	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen
5-Fluorouracil L01BC02 (Ribofluor®)	<ul style="list-style-type: none"> Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Mitomycin L01DC03 (Mitem® 20mg)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Quellen: Cisplatin-Lösung Ribosepharm [4], Ribofluor [5] und Mitem 20 mg [6] ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem	

Die Wirkstoffe Cisplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin sind in Deutschland zur Therapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms prinzipiell zugelassen. Die Zulassungen sind breit gefasst und ohne Präzisierung einer spezifischen Therapielinie bzw. ohne bestimmte Bedingungen an die (nicht erfolgten / erfolgten) Vortherapien der Patienten.

Das geplante Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst für beide Teilpopulationen ausschließlich Patienten, die nach einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie entweder ein Rezidiv oder einen Progress erleiden und für die eine erneute fluoropyrimidin- und platinbasierte Therapie nicht mehr in Frage kommt.

Kriterium 2 – Nicht-medikamentöse Vergleichstherapien

Im Rahmen einer multidisziplinären Betreuung können zur lokalen Symptomkontrolle auch nicht-medikamentöse Therapien wie z. B. eine perkutane Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms eingesetzt werden [7], diese stellen aber kein Substitut für eine systemische Therapie dar und eignen sich somit primär für Patienten im Rahmen von BSC, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist.

Kriterium 3 – Feststellung des patientenrelevanten Nutzens einer Vergleichstherapie durch den G-BA

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 09.09.2020 eine Recherche durchgeführt (<https://www.g-ba.de/>). Im Suchfeld wurden die Begriffe „Ösophaguskarzinom“ und Synonyme eingegeben. Die Treffer wurden hinsichtlich der G-BA-Beschlüsse überprüft. Für die medikamentöse Therapie des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie wurde Stand 09.09.2020 keine Nutzenbewertung identifiziert.

Kriterium 4 – Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet

Leitlinienempfehlungen

Zur Untersuchung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet erfolgte eine orientierende Recherche nach nationalen und internationalen Leitlinien. Zur Beantwortung der Frage nach der zVT im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V werden v. a. deutsche, europäische und US-amerikanische Leitlinien als relevant erachtet und als Evidenzgrundlage herangezogen. [7-10]

Zusätzlich zu den beiden deutschen, der europäischen und der US-amerikanischen Leitlinie wurde auch eine Leitlinie des NICE identifiziert. Diese betrifft sowohl das Ösophaguskarzinom als auch das Magenkarzinom. In den für den Beratungsantrag relevanten Empfehlungen zur Zweitlinientherapie wird dabei nicht weiter zwischen den Erkrankungen differenziert. Es wird allgemein zur Studienteilnahme empfohlen, sowie dazu, die Therapie in Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in direkter Absprache mit dem Patienten auszusuchen. [11] Die Leitlinie wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Im Folgenden sind die Empfehlungen der relevanten Leitlinien zur Therapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms zusammengefasst.

Patienten mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasierten Ösophaguskarzinom sollen nach der deutschen und den internationalen Leitlinien palliativ behandelt werden. Kurative Therapieansätze wie die Operation oder die Bestrahlung des Tumors sind keine Option mehr. [7, 9, 10] Vor der Zulassung von Nivolumab konnten nur theoretische Therapieziele formuliert werden, da bislang weder die Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS, *Overall Survival*) noch ein Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen waren. [7] Es wird in den Leitlinien weiterhin zwischen der palliativen Therapie des Adenokarzinoms und des Plattenepithelkarzinoms unterschieden. [7-10]

Im geplanten Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten, die nach einer vorangegangenen fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie ein Rezidiv oder Progress erleiden und bei denen eine erneute Platin-haltige Therapie medizinisch nicht angezeigt ist. Eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie kann derzeit sowohl im kurativen Setting (z. B. in Form einer präoperativen mit ggf. anschließender Resektion oder definitiven Radiochemotherapie, z. B. 5-FU/Cisplatin oder Carboplatin/Paclitaxel

[*Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer followed by Surgery Study*; CROSS-Schema]) als auch im palliativen Setting zum Einsatz kommen. [7, 8, 10]

Leitlinienübergreifend wird die Evidenzlage in der Zweitlinientherapie grundsätzlich als sehr begrenzt beschrieben. [7-10] In der deutschen S3-Leitlinie wird eine „kann“-Empfehlung für eine Zweitlinientherapie ausgesprochen sowie die Substanzen Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan, Platinderivate und die ältere Substanz Mitomycin aufgeführt, da sich diese im Rahmen kleinerer Phase II-Studien als wirksam erwiesen. [7] Die Autoren der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und der *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)-Leitlinie empfehlen in der Zweitlinientherapie als präferierte Behandlungsoption unabhängig von der *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression Docetaxel, Paclitaxel oder Irinotecan und / oder BSC. [8, 10] Mit der kürzlich erfolgten Aktualisierung der NCCN-Leitlinie auf die Version 4.2020 vom 14. August 2020 haben deren Autoren die Monotherapie mit Nivolumab bereits als präferierte Option für die zweite oder weitere Therapielinien aufgenommen (Empfehlung der Kategorie 1), sofern der Patient keine vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten hat. [12] Für diese Situation sprechen die Autoren der NCCN-Leitlinie auch eine Empfehlung (Kategorie 2A) für Pembrolizumab, in Abhängigkeit des PD-L1-Expressionslevels und bei Patienten mit Tumoren hochgradiger Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) / defizienter DNA-Mismatchreparatur (dMMR), aus. [12] Die Entscheidung, ob Zweitlinientherapie und BSC oder BSC allein, soll laut den Autoren der NCCN in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes (*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*, ECOG-PS oder *Karnofsky Performance Status*) getroffen werden.

Die Autoren der *European Society for Medical Oncology* (ESMO)-Leitlinie empfehlen eine palliative Monotherapie, allerdings ohne Nennung der einzelnen Wirkstoffe, oder BSC [II,B]. [9]

Das Behandlungsschema soll sich allgemein nach der Vortherapie, den Komorbiditäten und dem Nebenwirkungsprofil richten. [7, 12]

Es ließ sich somit vor Zulassung von Nivolumab aus der vorliegenden Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Dieser Befund ist vergleichbar mit der besonderen Therapie- und Versorgungssituation bei der Nutzenbewertung von Ramucirumab beim Magenkarzinom in der Zweitlinie mit der RAINBOW-Studie. [13] Dies wird bestätigt durch die S3-Leitlinie, die beschreibt, dass es sich in der vorliegenden Therapiesituation stets um ein „individuelles Vorgehen“ handelt. [7] Die Therapie erfolgte daher nach Maßgabe des Arztes. Seit Zulassung durch die FDA gilt Nivolumab entsprechend der NCCN-Leitlinie als präferierte Behandlung in der Zweitlinientherapie. [12]

Versorgungskontext in Deutschland

Um die Behandlungsmuster und -merkmale von Patienten zu untersuchen, die eine Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierten Ösophaguskarzinoms erhielten, wurde zwischen

August und November 2018 im Auftrag von BMS eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie (Review von Patientenakten) unter 660 Ärzten aus 11 Ländern (USA, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Kanada, Japan, Südkorea, China und Taiwan) durchgeführt. [14, 15] Insgesamt wurden dabei weltweit 1.809 Patienten in Erstlinientherapie (inkl. BSC als mögliche erste Linie [1L]) und 622 Patienten in Zweitlinientherapie (inkl. BSC als zweite Linie [2L]) eingeschlossen. Dies entsprach in den EU5-Ländern (Vereinigtes Königreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien) oder nur Deutschland 383 bzw. 78 Patienten mit Plattenepithelhistologie in Erstlinientherapie und 119 bzw. 25 Patienten mit Plattenepithelhistologie in Zweitlinientherapie. Basierend auf diesen Auswertungen erhielten 73 % der Patienten in Deutschland mit vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Erstlinienkombinationstherapie in der Zweitlinientherapie eine systemische Therapie und lediglich 27 % ausschließlich BSC. Dabei bekam die Mehrheit der Patienten mit systemischer antineoplastischer Zweitlinientherapie eine Taxanmonotherapie (45 % der Patienten). Die Verteilung zwischen Paclitaxel und Docetaxel war dabei wie folgt: 36,0 % der Patienten erhielten Paclitaxel und 9,0 % der Patienten erhielten Docetaxel. Die übrigen Patienten erhielten Taxan-basierte Kombinationstherapien (18 %), Irinotecan-basierte Kombinationstherapien (9 % der Patienten) oder andere systemische, antineoplastische Therapien (27 % der Patienten). Der zugelassene Wirkstoff Mitomycin sowie die in den Leitlinien aufgeführte Irinotecan-Monotherapie werden in der deutschen Versorgungsrealität dabei nicht eingesetzt (0 % der Patienten). [14, 15]

Zusammenfassende Bewertung und Bestimmung der zVT

Wie oben beschrieben stellt die Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie eine Herausforderung dar. Insgesamt existierte bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung und vor der Zulassung von Nivolumab für das angestrebte Anwendungsgebiet in Deutschland kein zugelassenes und bevorzugtes Mittel der Wahl, eher handelte es sich um ein individuelles Vorgehen bei der Therapie. Die davor als einzige zugelassene Substanz Mitomycin spielt in Leitlinien und in der Versorgungsrealität keine Rolle. Gleichzeitig gab es gemäß den Aussagen bzw. Empfehlungen aus den Leitlinien und basierend auf der sehr begrenzten Studienlage im geplanten Anwendungsgebiet keinen etablierten Standard. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation ergibt sich für das geplante Anwendungsgebiet daher aus Sicht von BMS folgende zVT für Nivolumab:

- a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:
 - Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
- b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:
 - Best-Supportive Care

Laut einer Auswertung von Patientenakten erhält in der deutschen Versorgungspraxis nur ein geringerer Anteil von Patienten BSC und die Mehrheit der Patienten eines der beiden Taxane Paclitaxel und Docetaxel. [14, 15] Das in den Leitlinien neben den beiden Taxanen aufgeführte Irinotecan als Monotherapie spielt im deutschen Versorgungsalltag, v. a. wegen seines ungünstigen Toxizitätsprofils (schwerwiegende Diarrhoe, Neutropenie und Asthenie), eine geringe bis keine Rolle. [16] In der Zulassungsstudie ATTRACTION-3 hatten die Prüfarzte vor der Randomisierung die Auswahlmöglichkeit folgerichtig zwischen diesen beiden Taxanen. Die Komparatoren der Zulassungsstudie Docetaxel und Paclitaxel decken somit die deutsche Versorgungspraxis hinreichend ab und stellen die antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, adäquat dar.

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 Informationen im Abschnitt 3.1 wurden im Wesentlichen der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-292) und dem Anforderungsformular zur Beratung entnommen. Das Anwendungsgebiet von Nivolumab, Cisplatin, 5-FU und Mitomycin wurde aus den Fachinformationen entnommen. Zur Untersuchung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet wurde eine orientierende Recherche nach nationalen und internationalen Leitlinien durchgeführt. Vor Einreichung wurde der aktuelle Stand nochmals überprüft. Daten zur Versorgungspraxis stammen aus einer globalen retrospektiven Erhebung von Behandlungsmustern beim fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom von Kantar Health. Die weiteren herangezogenen Quellen wurden ergänzend per Handsuche ermittelt.

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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 11.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 03.12.2020]. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-292 Nivolumab zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinoms. Stand: 19.03.2020. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 02.04.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2231/VerfO_2020-04-02_iK-2020-08-08.pdf [Zugriff: 16.09.2020]. 2020.
4. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.
5. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Ribofluor® [online]. Stand: 02.2017. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 16.09.2020]. 2017.
6. SUBSTIPHARM. Fachinformation Mitem® 20mg [online]. Stand: 03.2019. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 16.09.2020]. 2019.
7. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 2.0 [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.

9. Lordick, F., Mariette, C., Haustermans, K., Obermannová, R., Arnold, D. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v50-v57.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 3 2019 [online]. Stand: 11.2019. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 20.11.2019]. 2019.
11. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline NG83 Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.
12. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2020 [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 16.09.2020]. 2020.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf [Zugriff: 01.03.2019]. 2016.
14. Kantar Health. GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. Final Report. Germany. Study Report v1.0. Stand: 02.03.2020. 2020.
15. Kantar Health. Sonderauswertung zum Report Germany: GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. 2019.
16. de Man, F. M., Goey, A. K. L., van Schaik, R. H. N., Mathijssen, R. H. J., Bins, S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57(10): 1229-1254.

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.

Nivolumab ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert. [1]

Grundlagen der Erkrankung

Das Ösophaguskarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Speiseröhre, die von der Schleimhaut ausgeht. Die Zahl der Ösophaguskarzinom-Neuerkrankungen (gemäß internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe [ICD-10] C15) für 2016 in Deutschland wird durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) mit 7.284 angegeben. Männer waren mit 5.544 Neuerkrankungen deutlich häufiger betroffen als Frauen (1.740). [2] Für das Jahr 2020 prognostiziert das Robert-Koch-Institut (RKI) 6.100 Neuerkrankungen bei Männern und 1.800 bei Frauen. [3] Das Ösophaguskarzinom wird in zwei verschiedene Gewebetypen eingeteilt: das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom. Weltweit dominiert die Plattenepithelhistologie, vor allem innerhalb des sogenannten „Asian Esophageal Cancer Belt“, während das Adenokarzinom in den westlichen Industriestaaten, Australien und Neuseeland überwiegt. [4] Der Anteil der Plattenepithelkarzinome lag in den Jahren 2015-2016 nach Angaben des RKI in Deutschland bei Frauen bei 56 %, während dieser Anteil bei Männern mit 43 % deutlich niedriger lag. Hier überwiegt mit 48 % das Adenokarzinom. [5] Das neue Anwendungsgebiet für Nivolumab bezieht sich auf Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, somit liegt im Folgenden der Fokus auf dieser Histologie.

Der Ösophagus besteht aus mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel, das im Bereich des Epithelübergangs zwischen dem distalen Ösophagus und der Magenschleimhaut (Z-Linie) in ein einschichtig hochprismatisches Epithel (Zylinderepithel) übergeht. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms zählen Nikotin- und Alkoholkonsum, aber auch mechanische Schädigungen, z. B. durch eine Strahlentherapie oder Achalasie. Raucher erkranken 2,7- bis 6,2-mal häufiger an einem Plattenepithelkarzinom als Nichtraucher. Auch fanden sich in einer Fall-Kontroll-Studie Hinweise auf eine dosisabhängige Risikoerhöhung durch das Passivrauchen. [6] Beim Alkoholkonsum steigt das Risiko mit der Menge des Konsums. Der gleichzeitige Genuss von Zigaretten und Alkohol erhöht das Risiko

um das Vielfache im Vergleich zu abstinente Nichtrauchern. Studien aus Schweden und den Niederlanden zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Ösophaguskarzinoms bei Patienten mit Achalasie, ebenso gibt es Hinweise auf eine dosisabhängige Erhöhung des Risikos für Plattenepithelkarzinome bei einer früheren Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich. Auch scheinen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus aufzuweisen. [7-10]

Die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms bedeutet für Patienten, neben den krankheitsbedingten Symptomen wie Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit und Erbrechen, frühes Sättigungsgefühl, thorakale Schmerzen, gastrointestinale Blutung und Appetitlosigkeit, eine radikale Veränderung der Lebenssituation verbunden mit einer Reihe von psychosozialen Belastungen. Die Patienten im geplanten Anwendungsgebiet erhielten bereits mindestens eine Chemotherapie gegenüber welcher sie refraktär oder intolerant wurden. Die Lebensqualität wird durch krankheits- und behandlungsassoziierte Einschränkungen stark beeinflusst. Neben körperlichen Funktionsstörungen bestehen Schwierigkeiten psychischer, beruflicher und sozialer Natur, die ganzheitlich in der Therapie berücksichtigt werden müssen. [11, 12]

Diagnosestellung und Klassifikation

Die Therapiewahl richtet sich u.a. nach der Histologie und dem Stadium des Ösophaguskarzinoms. Daneben spielt die Lokalisation des Tumors für die Diagnostik und die Planung der Therapie eine wichtige Rolle. Zur Primärdiagnostik bei Warnsymptomen, wie Dysphagie, gastrointestinalen Blutungen oder Inappetenz/Gewichtsverlust gehört die frühzeitige Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsie-Entnahmen aus allen suspekten Läsionen. [12] Zur erweiterten Diagnostik gehören die Chromoendoskopie oder die computergestützten digitalen Verfahren, welche bei Risiko-Patienten für ein Ösophaguskarzinom (= anamnestisch Plattenepithelkarzinom des Mundes/Nase/Rachens/ Bronchial-Systems oder des Ösophagus) eingesetzt werden sollen. Dies dient zur Verbesserung der Detektion von Dysplasien und Frühkarzinomen. [12]

Zur Festlegung des Krankheitsstadiums sollen Kombinationen der zur Verfügung stehenden Verfahren eingesetzt werden, wie die Endosonographie zur Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe und distanter Lymphknoten, die Multidetektor-Computertomographie (CT) und ggf. eine Positronen-Emissions-Tomographie/CT-Untersuchung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Es folgt die Festlegung des klinischen Krankheitsstadiums (cT-, cN-, cM-) und weiterer die Therapieplanung bestimmender Faktoren, wie die Lage des Tumors zu den benachbarten Strukturen, der Ernährungsstatus, wichtige Organfunktionen und die Komorbiditäten des Patienten. Zum Ausschluss von Lebermetastasen soll eine B-Bild Sonographie eingesetzt werden. [12]

Die S3-Leitlinie empfiehlt die histologische Klassifikation und die Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome nach der jeweils aktuellen WHO- und der TNM-Klassifikation der UICC. [12] Entsprechend der Tumor Nodus Metastasen (TNM)-Klassifikation (aktuelle 8. Auflage) der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*) erfolgt die Unterteilung der Ösophaguskarzinome nach topographischer Lokalisation. [11, 12]

Anatomische Unterbezirke:

- C15.0 zervikalen Ösophagus (ab Unterrand des Krikoidknorpels bis Eintritt des Ösophagus in den Thorax)
- C15.3 – 15.5 intrathorakalen Ösophagus:
 - C15.3 oberer thorakaler Abschnitt (bis zur Höhe der Tracheabifurkation)
 - C15.4 mittlerer thorakaler Abschnitt (obere Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang)
 - C15.5 unterer thorakaler Abschnitt (distale Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang, einschließlich des abdominalen Ösophagus)
- C16.0 ösophagogastralen Übergangs (Adenokarzinome)

Die TNM-Kriterien und die klinische Stadieneinteilung sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengefasst.

Tabelle 3-3: UICC-TNM Klassifikation – Ösophaguskarzinom, ICD-10 C15

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltrierte Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltrierte Submukosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Adventitia
T4	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltrierte andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Quelle: [11, 12]	
M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; T: Primärtumor	

Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach UICC

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
IVa	T4a, T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1
Quelle: [11]			
M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; T: Primärtumor			

Krankheitsverlauf und Prognose

Da Frühkarzinome in der Regel symptomlos sind und Symptome wie Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit und Erbrechen, frühes Sättigungsgefühl, thorakale Schmerzen, gastrointestinale Blutung und Appetitlosigkeit erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren auftreten, wird nur jedes dritte Ösophaguskarzinom in einem frühen Stadium (T1) diagnostiziert. [11]

Das Ösophaguskarzinom zählt zu den Tumorarten mit einer sehr schlechten Prognose: die relative 10-Jahres Überlebensrate liegt bei 17-21 %. Die Prognose hängt vom histologischen Typ, dem Stadium und der Lokalisation des Tumors ab. Proximale Ösophaguskarzinome vom Plattenepithel-Typ haben eine schlechtere Prognose als Adenokarzinome. In den letzten Jahren wurden vermehrt prognostische Faktoren definiert. Diese können nach tumor-, patienten- und behandlungsabhängigen Faktoren eingeteilt werden. Zu den tumorabhängigen prognostischen Faktoren gehören das klinische Stadium nach dem TNM-System, die Lokalisation, eine mögliche Lymphgefäß- / Veneninvasion des Tumors und das Tumorgrading. Als patientenabhängige Prognosefaktoren gelten die Compliance, der Allgemein- und Ernährungszustand,

der insbesondere bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom durch den häufig begleitenden Alkohol- und Tabakkonsum und den damit assoziierten Begleiterkrankungen deutlich eingeschränkt ist. Als wichtige behandlungsabhängige Faktoren gelten der Zugang zu bestimmten Therapien und die Kompetenz und Erfahrung des Behandlungszentrums für diese Indikation. [11]

Die Therapieempfehlung soll in einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Einschluss der beteiligten Fachdisziplinen getroffen werden. Oberflächliche Plattenepithelkarzinome werden mittels endoskopischer oder chirurgischer Resektion entfernt. Bei T2 Tumoren kann, insbesondere bei Verdacht oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen, eine neoadjuvante oder perioperative Radiochemotherapie erwogen werden. Bei operablen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren der Kategorie T3 oder T4 wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion standardgemäß empfohlen. [11] Bei nicht resektablen Tumoren oder bei funktioneller Inoperabilität ist unter kurativen Gesichtspunkten die Therapie der Wahl die definitive Radiochemotherapie. Mögliche Regime der neoadjuvanten und definitiven Radiochemotherapie sind die Radiotherapie kombiniert mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) oder dem FOLFOX-Schema, ebenfalls geeignet sind Carboplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Paclitaxel. [11, 12]

Die Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms erfolgt mit palliativer fluoropyrimidin- und platinbasierter systemischer Erstlinientherapie zur Erhaltung der Lebensqualität. Ein klinisch relevanter lebensverlängernder Effekt ist für das Plattenepithelkarzinom nicht gesichert. [11-14] Bei fortschreitender Erkrankung gibt es derzeit in Deutschland keine Standardempfehlung für eine Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms, ein mögliches Therapieschema sollte sich nach der jeweiligen Vortherapie richten und kann zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. [12] Nach erfolgter Zulassung durch die FDA wird Nivolumab nun durch US-amerikanische Leitlinien bereits als präferierte Therapieoption empfohlen. [15]

Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 22-24 % und 10-Jahres Überlebensrate von 17-21 % gehört das Ösophaguskarzinom zu den Krebserkrankungen mit einer sehr ungünstigen Prognose. [3] Die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Plattenepithelkarzinom 10-20 %. [16] Das Tumorregister München (TRM) gibt relative 5-Jahresüberlebensraten aus den Diagnosejahrgängen 1998 – 2017 zwischen 80,3% für das UICC-Stadium I und 6,2% für das Stadium IV an. [17] Im Stadium 0 beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate noch > 95 %, im Stadium IV nur noch < 5 % bzw. liegt das mediane Überleben bei Fernmetastasen bei < 6 Monaten (siehe Abbildung 3-4). Das Ösophaguskarzinom ist bei Männern für 3 % und bei Frauen für 1 % aller Krebstodesfälle in Deutschland verantwortlich. [3]

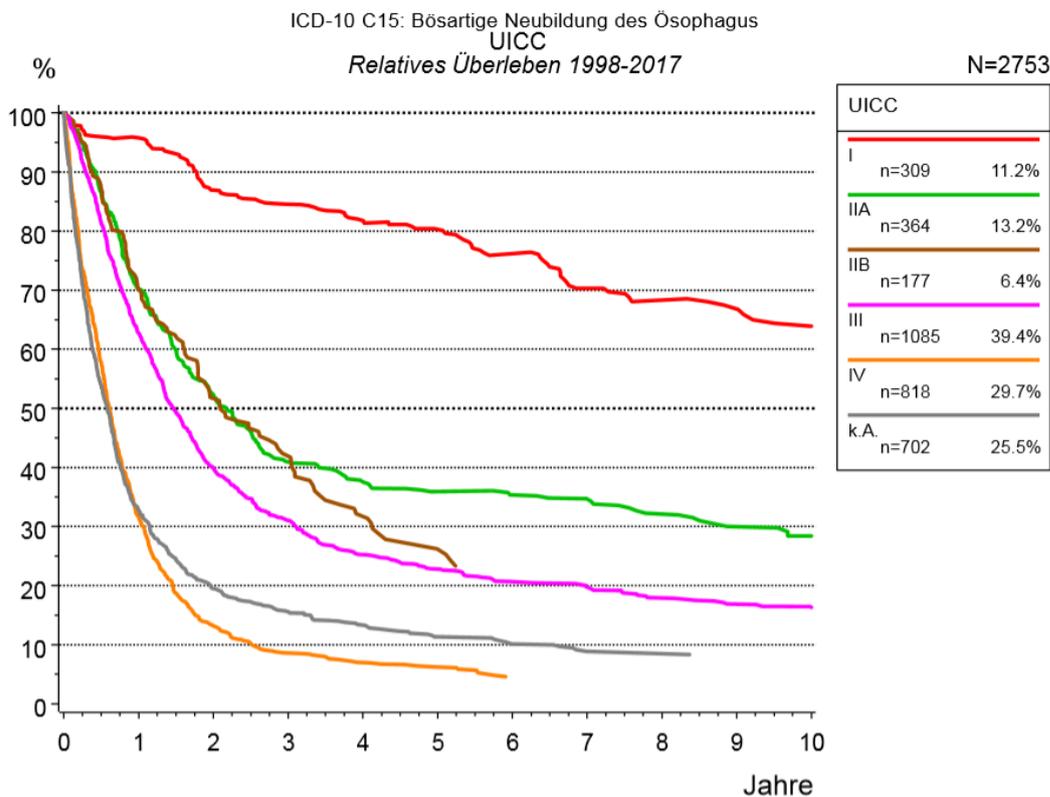


Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Ösophaguskarzinom nach UICC [17]

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. [1] Das hier relevante Anwendungsgebiet umfasst Patienten, die nach einer vorangegangenen fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie ein Rezidiv oder einen Progress erleiden und bei denen eine erneute Platin-haltige Therapie nicht sinnvoll ist. Eine platinbasierte Kombinationstherapie kann derzeit sowohl im kurativen Setting als auch im palliativen Setting zum Einsatz kommen. [11, 12, 15] Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab sind kurative Therapieansätze wie die Operation oder die Bestrahlung des Tumors keine Option mehr, die Behandlung erfolgt palliativ und patientenindividuell. Für diese Patienten können aktuell mit einer Zweitlinientherapie nur theoretische Therapieziele formuliert werden, da bislang weder die Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS, *Overall Survival*) noch ein Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind. [12]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Therapie des fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus richtet sich vornehmlich nach dem Allgemeinzustand des Patienten unter Berücksichtigung der Möglichkeiten zur Kooperation und Therapieadhärenz. In diesem palliativen Setting sind die bestehenden Behandlungsoptionen jedoch deutlich limitiert. [12]

Die Erstlinientherapie des metastasierten Karzinoms erfolgt in der Regel mit palliativer fluoropyrimidin- und platinbasierter systemischer Therapie, die Bestandteil der Vorbehandlung der Zielpopulation ist. [11, 12, 15] Das mediane Überleben mit einer Erstlinientherapie im palliativen Setting bei Patienten im Stadium IV und gutem Allgemeinzustand beträgt deutlich unter einem Jahr. [18] Patienten mit einer Progression und gutem Allgemeinzustand kommen für eine systemische Zweitlinientherapie in Betracht: Entsprechend erhalten nur circa 23,5 % der Patienten überhaupt eine Zweitlinientherapie (systemische Therapie und/oder Best-Supportive Care [BSC]). Das mediane OS (*Overall Survival*) beträgt bei einer Zweitlinientherapie jedoch nur ca. 5 Monate. [18, 19] Seit vielen Jahren wurden keine neuen Therapieoptionen zugelassen, die Mortalitätsraten bleiben daher unverändert und der therapeutische Bedarf sehr hoch.

Derzeitige Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

Bis zur Publikation der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, *Randomized Controlled Trial*) ATTRACTION-3 gab es keine belastbaren Daten, die die Wirksamkeit einer Zweitlinientherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus belegen, weder bei der Verlängerung des OS noch beim Erhalt der Lebensqualität.

Leitlinienübergreifend wird die Evidenzlage in der Zweitlinientherapie grundsätzlich als sehr begrenzt beschrieben. [11-13] In der deutschen S3-Leitlinie wird eine „kann“-Empfehlung für eine Zweitlinientherapie ausgesprochen sowie die Substanzen Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan, Platinderivate und die ältere Substanz Mitomycin aufgeführt, da sich diese im Rahmen kleinerer Phase II-Studien als wirksam erwiesen haben. [12] In der Zweitlinientherapie empfehlen die Autoren der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und der *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)-Leitlinie als präferierte Behandlungsoption unabhängig von der PD-L1-Expression Docetaxel, Paclitaxel oder Irinotecan und / oder BSC [11, 14] sowie seit der kürzlich erfolgten Aktualisierung der NCCN-Leitlinie (Version 4.2020 vom 14. August 2020) bereits die Monotherapie mit Nivolumab als präferierte Option für die zweite oder weitere Therapielinien (Empfehlung der Kategorie 1), sofern der Patient keine vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten hat, sowie

Pembrolizumab (Kategorie 2A) in Abhängigkeit des PD-L1-Expressionslevels und bei Patienten mit MSI-H / dMMR-Tumoren. [15] Die Autoren der *European Society for Medical Oncology* (ESMO)-Leitlinie empfehlen eine palliative Monotherapie, allerdings ohne Nennung der einzelnen Wirkstoffe, oder BSC [II, B]. [13] Das Behandlungsschema soll sich nach der Vortherapie, den Komorbiditäten und dem Nebenwirkungsprofil richten. [12, 15] Es ließ sich somit vor Zulassung von Nivolumab aus der vorliegenden Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Dieser Befund ist vergleichbar mit der besonderen Therapie- und Versorgungssituation bei der Nutzenbewertung von Ramucirumab beim Magenkarzinom in der Zweitlinie mit der RAINBOW-Studie. [20] Dies wird bestätigt durch die S3-Leitlinie, die beschreibt, dass es sich in der vorliegenden Therapiesituation stets um ein „individuelles Vorgehen“ handelt.

Taxane, Platinderivate und Irinotecan werden als Zweitlinientherapie im Versorgungsalltag eingesetzt. [18] Die ältere Substanz Mitomycin besitzt eine breite Zulassung im Anwendungsgebiet palliative Therapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms, wird aber in den Leitlinien nicht empfohlen und spielt in der deutschen Versorgungsrealität keine Rolle. Cisplatin ist prinzipiell zur Therapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms ohne Spezifizierung der Therapielinie zugelassen. Taxane und Irinotecan sind zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms in der Zweitlinientherapie nicht zugelassen. Auf die Diskrepanz zwischen Leitlinienempfehlung und Versorgungsalltag einerseits und dem Zulassungsstatus andererseits weist auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nochmals ausdrücklich hin. [21]

Daten zum Nutzen dieser Zweitlinientherapie stehen, wie bereits oben erwähnt, nur aus kleineren Phase II Studien zur Verfügung. In einer Übersichtsarbeit von Thallinger et al. werden Ergebnisse dieser Einzel- und Kombinationstherapien bei vorbehandelten Patienten mit Ösophaguskarzinom dargestellt. Die Therapie ist dabei häufig vergesellschaftet mit erheblichen unerwünschten Ereignissen (UE) wie - hämatologischen Toxizitäten. Das maximal beobachtete mediane OS wurde mit 11,4 Monaten unter einer Kombination aus Docetaxel und einem Platin (Nedaplatin) erreicht.

Vor der Zulassung von Nivolumab gab es in Europa auch keine zugelassenen Immuntherapien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Nebenwirkungen einer klassischen Chemotherapie sind besonders im palliativen Setting und bei geringen Ansprechraten der verfügbaren Therapieoptionen ein wichtiges Entscheidungskriterium für Arzt und Patient bei der Auswahl einer Therapie. Toxizitäten können therapielimitierend sein und eine erhebliche Einschränkung in der Lebensqualität für den Patienten bedeuten. Sowohl die Erstlinienchemotherapie und insbesondere folgende Therapielinien sind mit ausgeprägten Nebenwirkungen assoziiert. Sehr häufige Nebenwirkungen unter den in Leitlinien aufgeführten Zweitlinien-Monotherapien mit Docetaxel, Paclitaxel oder Irinotecan sind eine Störung der Knochenmarksfunktion mit (febriler) Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen, peripherer Neuropathie, Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Asthenie und Hautreaktionen. [22-24] Kombinationstherapien können schlechter verträglich sein als Monotherapien.

Diese Nebenwirkungen sind ein häufiger Grund für Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen oder -abbrüche. Potentiell wirksame Substanzen können jedoch nur bei guter

Verträglichkeit effektiv zum Einsatz kommen, gerade bei vorbehandelten Patienten, bei denen sonst häufig nur noch supportive, palliative Maßnahmen zur Verfügung stehen. Therapieoptionen mit einem guten Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitig höherer Effektivität sollen in der palliativen Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach fluoropyrimidin- und platinbasierter Therapie den hohen ungedeckten Bedarf zukünftig decken. Aus diesem Grund sind vor allem diese Patienten, insbesondere bei Tumorprogress nach einer Erstlinienchemotherapie, auf Therapiealternativen angewiesen, die eine gute Verträglichkeit aufweisen und deren Nebenwirkungen gut behandelbar sind.

Die unbefriedigenden Langzeitüberlebensraten unter den verfügbaren, mit ausgeprägter Toxizität verbundenen Chemotherapien verdeutlichen den sehr hohen Bedarf an Therapieoptionen mit gutem Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitig höherer Effektivität.

Stellenwert von Nivolumab und dessen Deckung des therapeutischen Bedarfs

Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien unterstützt/reaktiviert Nivolumab als hoch spezifischer Inhibitor des PD-1-Rezeptors die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr, Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Tumorzellen können eine Immunreaktion auslösen, u.a. weil sie zumeist Antigene tragen, die sich nicht auf gesunden körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und greift sie an. Können Tumorzellen diesem Verteidigungssystem entgehen, indem sie das Immunsystem „ausbremsen“, kann Krebs entstehen. Nivolumab greift als hoch spezifischer Inhibitor des *Programmed Cell Death Protein-1* (PD-1)-Rezeptors in diesen Signalweg ein, „löst die Immunbremse“ und wirkt der regulierenden Hemmung durch PD-L1 über den PD-1-Rezeptor entgegen. Damit erhält Nivolumab die Aktivierung der T-Zellen und kann somit die körpereigene T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärken (Details siehe Modul 2L).

Ein genereller Vorteil einer Therapie mit PD-L1-Inhibitoren ist die relativ gute Verträglichkeit im Vergleich zu anderen systemischen Therapien wie einer Chemotherapie. Dies gilt auch allgemein für Patienten, die durch ihre fortgeschrittene Erkrankung und durch Vorbehandlungen bereits erhebliche Einbußen in ihrer Lebensqualität hinnehmen müssen: Dazu zählen Beeinträchtigungen der Nahrungsaufnahme und der Verdauung, Schmerzen, Atemnot, eine verminderte Belastbarkeit und hohe Infektanfälligkeit. Es bietet sich somit die Chance einer Verbesserung der Therapiesituation mit einer Immuntherapie.

Der Einsatz des Immunonkologikums Nivolumab wurde und wird bei verschiedenen Tumorentitäten im Rahmen von klinischen Studien getestet. Seit 20.11.2020 ist Nivolumab nun auch als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie zugelassen. [1]

Die Phase-III-Studie ATTRACTION-3 vergleicht Nivolumab mit den Chemotherapien Docetaxel oder Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem plattenepitheliales Ösophaguskarzinom, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie refraktär waren oder diese nicht toleriert haben. Nivolumab zeigte dabei eine statistisch signifikante Verbesserung des OS gegenüber der Kontroll-Therapie mit Docetaxel oder Paclitaxel. Unter Nivolumab wurde die mediane Überlebenszeit um 2,5 Monate verlängert und betrug 10,9 Monate, 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,4; 33,8] gegenüber 8,4 Monate, 95 %-KI [0,6; 34,1] im Kontrollarm. Nach einem Jahr waren in der Nivolumab-Gruppe noch knapp die Hälfte der Patienten am Leben, gegenüber lediglich einem Drittel der Patienten im Kontrollarm. [25, 26]

Bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber der Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel (Minimal Important Difference [MID] 7 Punkte: HR = 0,70 [95 %-KI: 0,52; 0,93], $p = 0,0127$);, siehe Modul 4L des vorliegenden Dossiers.

Ein weiterer Vorteil der PD-1-Inhibitoren-Therapie ist die im Vergleich zu einer Chemotherapie gute Verträglichkeit. Dies wird auch in der Studie ATTRACTION-3 bestätigt: Schwere unerwünschte Ereignisse ($UE \geq \text{Grad } 3$) treten unter Nivolumab statistisch signifikant später und zudem seltener auf ($UE \geq \text{Grad } 3$: HR = 0,36 [95 %-KI: 0,28; 0,47], $p < 0,0001$). Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab gegenüber der Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel um nahezu zwei Drittel (64 %) reduziert (siehe Modul 4L des vorliegenden Dossiers).

Das ösophageale Plattenepithelkarzinom stellt eine gesundheitliche Notlage mit schlechter Prognose und geringen Überlebensraten dar. Mit Nivolumab als hoch spezifischem Inhibitor des PD-1-Rezeptors steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien die natürliche Fähigkeit des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr, Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören, unterstützt bzw. reaktiviert.

Zusammenfassung

Wie oben dargestellt ist Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie eine Herausforderung. Insgesamt existierte für das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab in Deutschland davor kein zugelassenes und bevorzugtes Mittel der Wahl, eher handelte es sich um ein individuelles Vorgehen bei der Therapie der Wahl: Die einzige davor zugelassene Substanz Mitomycin spielt in Leitlinien und in der Versorgungsrealität keine Rolle. Gleichzeitig gab es gemäß den Aussagen bzw. Empfehlungen aus den Leitlinien und basierend auf der sehr begrenzten Studienlage im geplanten Anwendungsgebiet keinen etablierten Standard.

Die RCT ATTRACTION-3 ist die erste Phase-III Studie mit belastbaren Daten in einer sonst deutlich limitierten Therapiesituation. Durch die positiven Ergebnisse sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei der Morbidität und der Verträglichkeit steht mit Nivolumab eine

Immuntherapie für Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie zur Verfügung, die die Prognose ihrer Erkrankung verbessert. Der hohe Stellenwert von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet wird auch durch die Aufnahme in die Leitlinien-Empfehlungen bestätigt. [15]

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.

Für Patienten mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (ESCC; *Esophageal Squamous Cell Carcinoma*) sind keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar. Daher werden im Folgenden die Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für die Gesamtheit der Ösophaguskarzinome, also alle Erkrankungen an bösartigen Neubildungen der Speiseröhre (ICD-10 C15), herangezogen. Die Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Ösophaguskarzinoms in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums fürs Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI mit den aktuellen epidemiologischen Daten.

Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz erfolgt in Anlehnung an den Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ [3], der gemeinsam vom RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) herausgegeben wird. Für die Berechnungen von Inzidenz und Prävalenz werden zudem die Zahlenwerte aus mehreren Datenbankabfragen beim ZfKD genutzt. [27-30]

Im späteren Abschnitt 3.2.4 zur Abschätzung der Zielpopulationsgröße gemäß dem Anwendungsgebiet werden weitere Quellen herangezogen, um Daten zu Krankheitsstadien und Behandlungssituation zu erhalten.

Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

Die Inzidenz wird anhand der Anzahl an Neuerkrankungen (Fallzahlen) dargestellt. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 5.540 Männer und 1.740 Frauen an einem Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15), also insgesamt 7.280 Personen (siehe Tabelle 3-5).

Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI 6.100 Neuerkrankungen für Männer sowie 1.800 Neuerkrankungen für Frauen. [3]

Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) im Jahr 2016 in Deutschland

Quelle	Gesamt	Männer	Frauen
Bericht „Krebs in Deutschland“ [3]	7.280	5.540	1.740

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz

Bezüglich der Unterschiede zwischen den Geschlechtern fällt die höhere Erkrankungsrate bei Männern auf. Männer erkranken in Deutschland drei- bis viermal häufiger am Ösophaguskarzinom als Frauen (siehe Tabelle 3-5).

Das mittlere Erkrankungsalter beim Ösophaguskarzinom beträgt für Männer 67 Jahre und für Frauen 71 Jahre. Die Verteilung der Neuerkrankungen auf verschiedene Altersgruppen ist in Tabelle 3-6 und Abbildung 3-2 dargestellt. Zur Berechnung wurden Zahlen aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD verwendet (Datenstand RKI 17.12.2019). [27]

Es ist zunächst ein Anstieg der Neuerkrankungen mit dem Alter zu beobachten, wobei die höchste Erkrankungsrate bei Männern im Alter von 65 – 69 und bei Frauen im Alter von 70 – 74 Jahren erreicht wird.

Tabelle 3-6: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2016 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Gesamt	Männer	Frauen
0–4	0	0	0
5–9	0	0	0
10–14	0	0	0
15–19	0	0	0
20–24	2	1	1
25–29	3	1	2
30–34	10	7	3
35–39	26	19	7
40–44	76	63	13
45–49	258	213	45
50–54	583	484	99
55–59	851	704	147
60–64	1.040	849	191
65–69	1.105	862	243
70–74	1.077	775	302

Altersgruppe	Gesamt	Männer	Frauen
75–79	1.091	839	252
80–84	644	451	193
85+	518	276	242
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD [27]			

Die Daten zur Altersabhängigkeit der Erkrankung zeigen, dass der Anteil an Kindern und Jugendlichen (0- bis 19-jährigen Patienten) in der Patientenpopulation gemäß den Zahlen in Tabelle 3-6 bei 0,0 % liegt. Daher können bei Abschätzungen zu Patientenzahlen die Angaben für die gesamte Bevölkerung denen für die erwachsene Bevölkerung gleichgesetzt werden.

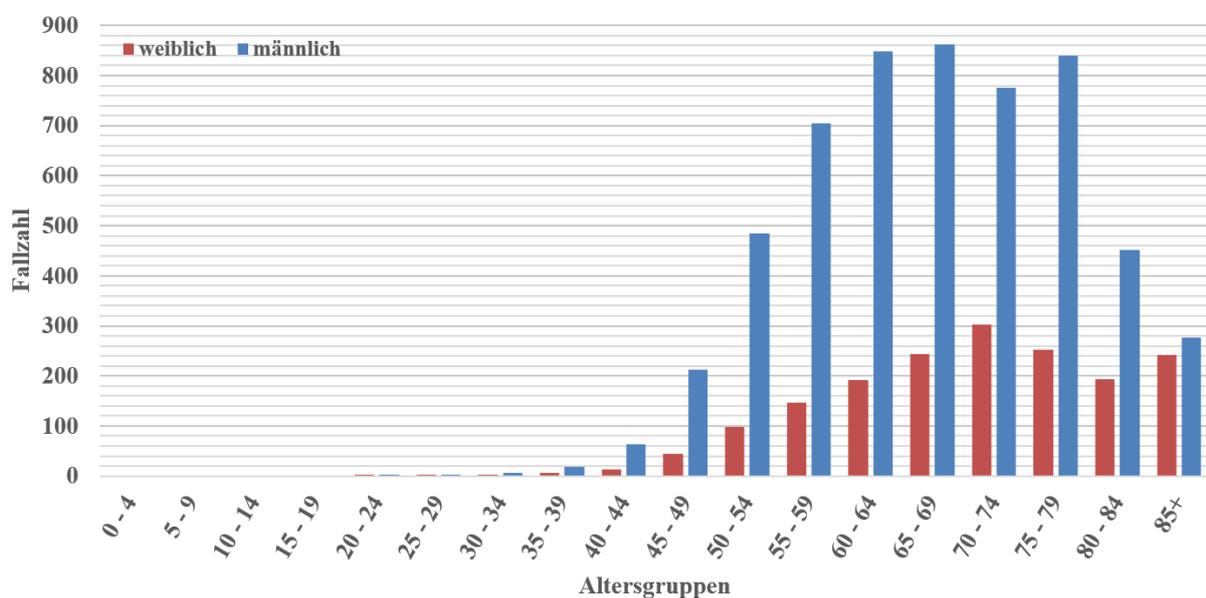


Abbildung 3-2: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2016 nach Altersgruppen [27]

Prävalenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

Die Prävalenz wird als Anzahl der noch lebenden Patienten deren Diagnose 12 Monate oder weniger (1-Jahres-Prävalenz) bzw. deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurückliegt (5-Jahres-Prävalenz), dargestellt.

Laut Angaben des Berichts „Krebs in Deutschland 2015/2016“ zur 5-Jahres-Prävalenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) waren in Deutschland im Jahr 2016 etwa 11.100 Männer und 3.000 Frauen, also insgesamt 14.100 Personen, erkrankt. [3] Gemäß Datenbankabfrage beim ZfKD betrug 2016 die 1-Jahres-Prävalenz der Ösophaguskarzinome 3.730 Erkrankungen bei Männern und 1.051 Erkrankungen bei Frauen, also insgesamt 4.781 Erkrankungen. [28] Die Angaben zur Prävalenz der Ösophaguskarzinome sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Tabelle 3-7: Angaben zur Prävalenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) im Jahr 2016 in Deutschland

Quelle	Gesamt	Männer	Frauen
<i>1-Jahres-Prävalenz</i>			
ZfKD-Datenbankabfrage [28]	4.781	3.730	1.051
<i>5-Jahres-Prävalenz</i>			
Bericht des RKI „Krebs in Deutschland“ [3]	14.100	11.100	3.000
RKI: Robert-Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten			

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz

Bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigt sich, wie schon bei Betrachtung der Inzidenz, ein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die Prävalenz bei Männern beträgt etwa das Drei- bis Vierfache der Prävalenz bei Frauen (siehe Tabelle 3-7).

Die Verteilung der 5-Jahres-Prävalenz auf verschiedene Altersgruppen ist in Tabelle 3-8 und Abbildung 3-3 dargestellt. Zur Berechnung wurden die Zahlen für das Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) aus der ZfKD-Datenbank verwendet (Datenstand 17.12.2019). [29]

Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2016 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Gesamt	Männer	Frauen
0–44	247	195	52
45–54	1.804	1.516	288
55–64	3.968	3.278	690
65–74	4.379	3.412	967
75+	3.641	2.663	978
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD [29] ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten			

Die 5-Jahres-Prävalenz nimmt in den höheren Altersklassen zu. Die höchste Prävalenz wird bei Männern in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen erreicht, bei den Frauen ist es die Altersgruppe ab 75 Jahren (siehe Tabelle 3-8 und Abbildung 3-3).

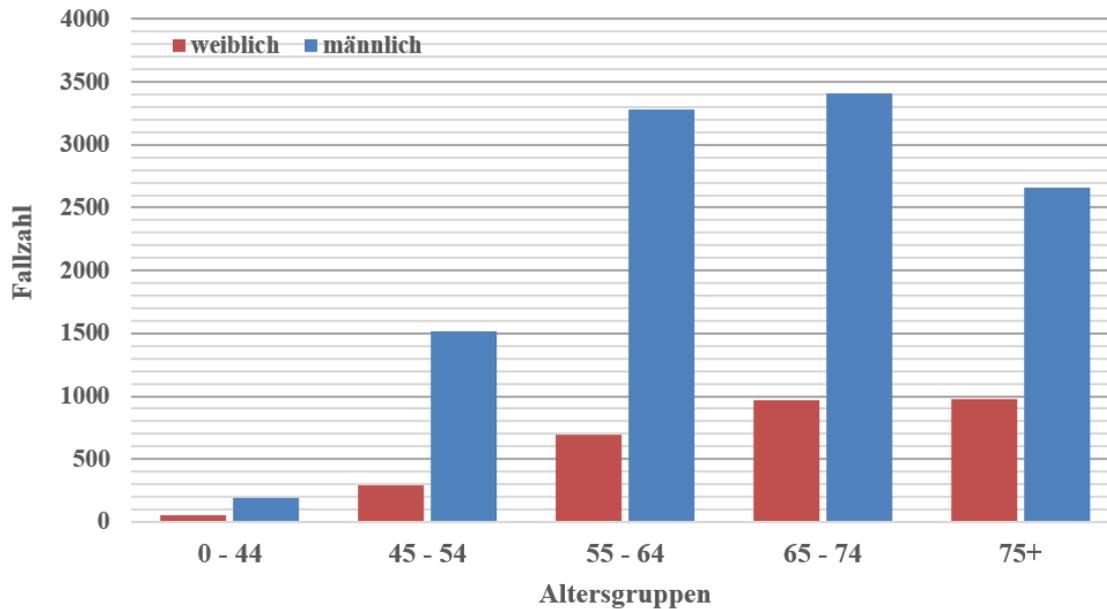


Abbildung 3-3: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2016 nach Altersgruppen [29]

Mortalität des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

Krebskrankheiten des Ösophagus verursachen etwa 3,5 % aller Krebstodesfälle bei Männern und 1,2 % bei Frauen. Im Jahr 2017 verstarben 5.499 Personen an einem Ösophaguskarzinom (1.233 Frauen und 4.266 Männer). [3] Die altersstandardisierten Sterberaten haben sich seit 1999 sowohl für Frauen als auch für Männer nur unwesentlich verändert. [3]

Das Ösophaguskarzinom gehört mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 24 % bzw. 22 % für Frauen und Männer zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstigen Überlebensaussichten. Nur jeder dritte Tumor wird in einem noch frühen Stadium (UICC I/II) diagnostiziert. [3]

Tabelle 3-9: Relatives Überleben von Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) im Jahr 2016 in Deutschland

Überleben	Männer	Frauen
Relatives 5-Jahres-Überleben	22 %	24 %
Relatives 10-Jahres-Überleben	17 %	21 %

Quelle: Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016 [3]

Das Überleben der Patienten ist stark davon abhängig, in welchem Stadium die Erkrankung diagnostiziert wird. Angaben hierzu, getrennt nach Stadien, sind den Berichten des RKI zu entnehmen. Die Auswertungen des RKI zeigen, dass das relative Überleben von Patienten mit Ösophaguskarzinom im UICC-Stadium IV nach 5 Jahren lediglich noch 3,0 % beträgt (siehe Abbildung 3-4). [3]

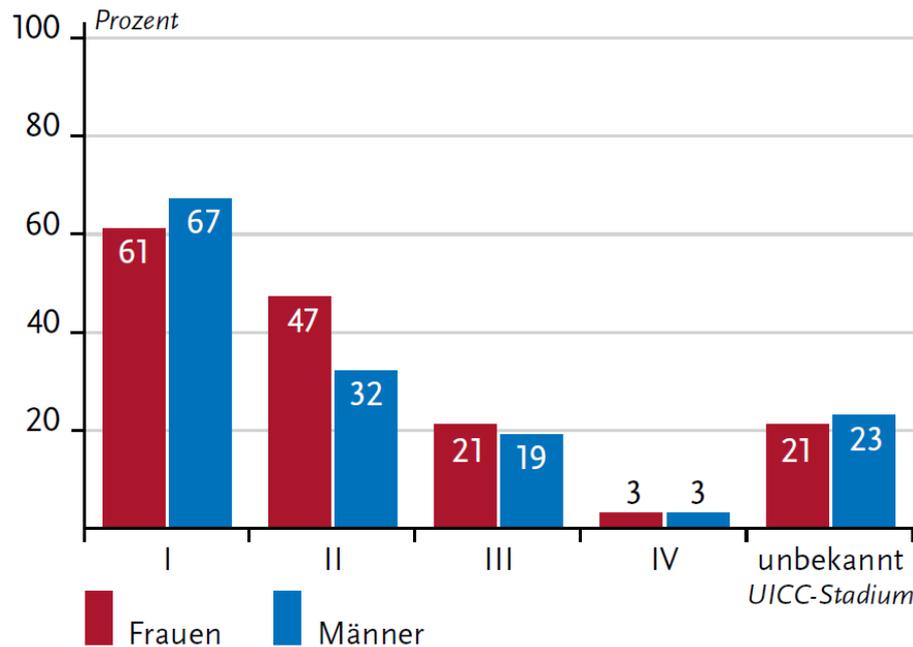


Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2015-2016 [3]

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.

Die Entwicklung der Inzidenz wird im Folgenden anhand der mittleren jährlichen Veränderung der verfügbaren Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2016 geschätzt.

Prognose der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms

Für die Prognose der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten für die Jahre 2017 bis 2026, basierend auf den Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2016 prognostiziert. Es wurde dabei der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt. [3] Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) aller Altersgruppen der Frauen und Männer separat ermittelt. [31, 32] Deren mittlere jährliche Veränderung wurde von 2017 bis ins Jahr 2026 fortgeschrieben.

Tabelle 3-10: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 1999-2016

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
1999	5.175	4.054	1.121
2000	5.096	3.917	1.179
2001	5.234	4.039	1.195
2002	5.303	4.075	1.228
2003	5.445	4.251	1.194
2004	5.784	4.510	1.274
2005	5.929	4.555	1.374
2006	6.048	4.682	1.366
2007	6.249	4.885	1.364
2008	6.349	4.933	1.416
2009	6.419	5.019	1.400
2010	6.506	4.998	1.508
2011	6.430	4.953	1.477
2012	6.757	5.213	1.544
2013	6.526	5.078	1.448
2014	7.205	5.585	1.620
2015	7.283	5.599	1.684
2016	7.284	5.544	1.740

Quelle: Datenbankabfrage ZfKD: [30]
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Um die absolute Zahl an Neuerkrankungen zu berechnen, wurden die prognostizierten Inzidenzraten mit den prognostizierten jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. Für die Bevölkerungsprognosen ab 2020 wurde die 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2018 verwendet (G1-L2-W2; Variante 6). Dies entspricht der vom RKI verwendeten Variante der 13. Bevölkerungsvorausberechnung in seinem letzten Bericht. [3] Daraus resultiert folgende Inzidenzprognose für das Ösophaguskarzinom in Deutschland (Tabelle 3-11): [33]

Tabelle 3-11: Prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 2020-2026

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
2020	7.980	6.026	1.954
2021	8.158	6.141	2.017
2022	8.329	6.251	2.078
2023	8.501	6.360	2.141
2024	8.678	6.473	2.205
2025	8.850	6.582	2.268
2026	9.028	6.691	2.336
Quelle: Excel Modell zur Berechnung: [34]			

Die Prognose zeigt eine geringfügige Steigerung der Gesamtinzidenz innerhalb der kommenden 6 Jahre, vor allem basierend auf der Bevölkerungsentwicklung. Dies war auch schon in den Jahren 1999-2016 der Fall. Des Weiteren könnten die vorherrschenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 3.2.1) vor allem hinsichtlich des Adenokarzinoms und eine frühere Diagnose prinzipiell ebenfalls zu einer höheren Zahl von inzidenten Patienten in der Zukunft führen. [35, 36]

Die Entwicklung der Prävalenz wird im Folgenden anhand des Verlaufs der jeweiligen Fallzahlen in den letzten 5 Jahren, für die Daten vorhanden sind, geschätzt. Insbesondere wird dabei ein linearer Zusammenhang angenommen, so dass eine Extrapolation mittels einer linearen Regressionsgleichung möglich ist.

Prognose der Prävalenz des Ösophaguskarzinoms

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz auf Basis der in den letzten fünf Jahren beobachteten Entwicklung werden hier die Werte aus der ZfKD-Datenbank verwendet. Dafür werden die Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz der Ösophaguskarzinome (ICD-10 C15) aus den letzten fünf verfügbaren Jahren getrennt nach Geschlecht zu Grunde gelegt (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Prävalenz des Ösophaguskarzinoms 2012-2016

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
<i>1-Jahres-Prävalenz</i>			
2012	4.467	3.532	935
2013	4.329	3.456	873
2014	4.772	3.796	976
2015	4.786	3.767	1.019
2016	4.781	3.730	1.051
<i>5-Jahres-Prävalenz</i>			
2012	13.058	10.364	2.694
2013	13.059	10.381	2.678
2014	13.493	10.720	2.773
2015	13.808	10.937	2.871
2016	14.039	11.064	2.975

Die in Tabelle 3-12 dargestellten Werte werden jeweils einer linearen Regression zugrunde gelegt. Der angenommene lineare Zusammenhang wird durch die folgenden Regressionsgleichungen beschrieben, wobei x das Jahr und y die Prävalenz bezeichnet.

1-Jahres-Prävalenz:

Männer: $y = 64,198x - 125.625$ ($R^2 = 0,8791$)

Frauen: $y = 20,357x - 40.028$ ($R^2 = 0,8747$)

5-Jahres-Prävalenz:

Männer: $y = 350,19x - 694.463$ ($R^2 = 0,9481$)

Frauen: $y = 85,165x - 168.707$ ($R^2 = 0,975$)

Mit Hilfe der Regressionsgleichungen lassen sich die zu erwartenden Patientenzahlen für die Jahre 2020 bis 2026 prognostizieren. Die prognostizierten Zahlen sind in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Prognostizierte Prävalenz des Ösophaguskarzinoms 2020-2026

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
<i>1-Jahres-Prävalenz</i>			
2020	5.148	4.055	1.093
2021	5.233	4.119	1.113
2022	5.317	4.183	1.134
2023	5.402	4.248	1.154
2024	5.486	4.312	1.175
2025	5.571	4.376	1.195
2026	5.655	4.440	1.215
<i>5-Jahres-Prävalenz</i>			
2020	16.247	12.921	3.326
2021	16.682	13.271	3.411
2022	17.118	13.621	3.497
2023	17.553	13.971	3.582
2024	17.989	14.322	3.667
2025	18.424	14.672	3.752
2026	18.859	15.022	3.837

Die prognostizierten 1-Jahres- und 5-Jahres Prävalenzen zeigen einen leichten Anstieg, der sich aus einer steigenden Prävalenz bei Männern und einer steigenden Prävalenz bei Frauen ergibt.

Wie oben beschrieben, wird erwartet, dass es zu einer höheren Zahl von inzidenten Patienten (vor allem getrieben durch das Adenokarzinom) in der Zukunft kommen wird (siehe Prognose Inzidenz). Daraus resultiert prinzipiell eine höhere Prävalenz.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab (Zielpopulation)*	857 – 2.249	753 – 1.975
a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	704 – 1.700	618 – 1.493
b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	154 – 549	135 – 483
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung *Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Alle vorhergehenden Berechnungsschritte beruhen auf den exakten Werten. Abweichungen in den vorhergehenden Berechnungsschritten ergeben sich daher aufgrund von Rundungen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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.

Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet sind erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt teilweise der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). Abweichend von der Auffassung des G-BA sollte nach Ansicht von BMS eine Aufteilung der Patientenpopulation und zVT hinsichtlich der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie erfolgen:

- a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:
 - Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
- b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive Care

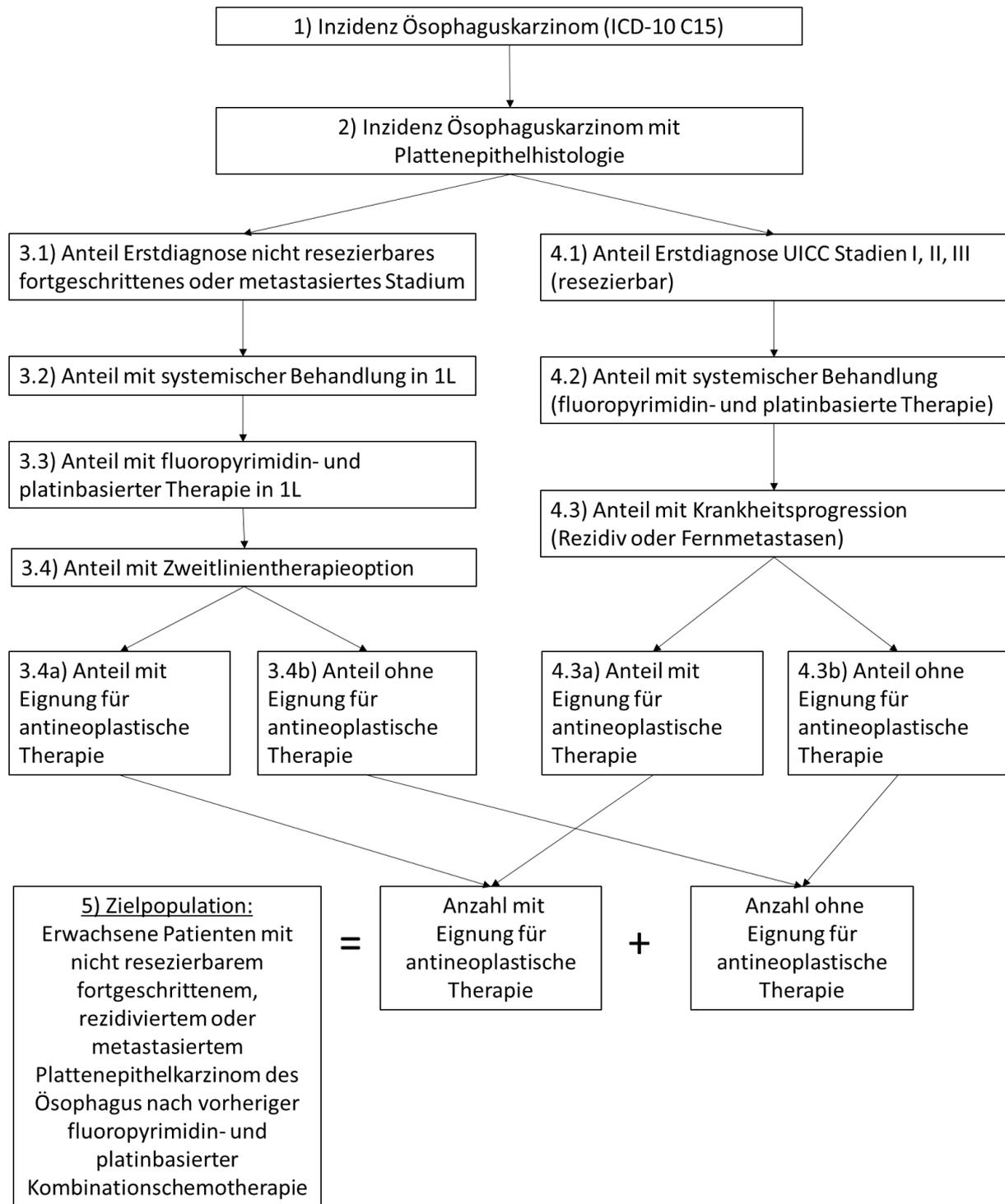
BMS leitet dementsprechend im Folgenden ergänzend zur Gesamtpopulation, die für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommt, die Größe der Patientenpopulationen a) und b) ebenfalls her.

Zur Ableitung der Zielpopulation wurden relevante epidemiologische Zahlen (Inzidenz von Patienten mit Ösophaguskarzinomen, Anteile von Ösophaguskarzinomen mit plattenepithelialer Histologie) aus öffentlichen Quellen mit Angaben aus publizierten Studien zu Rezidiv- und Fernmetastasierungsraten, sowie zu Vorbehandlung und Therapie verknüpft.

Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinomen wurde die Zielpopulation schrittweise entsprechend der Abbildung 3-5 berechnet. Zuerst wurden die Anteile der Patienten für jeden Schritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten aus dem vorherigen Schritt übertragen.

Die Größe der Teilpopulationen wird anhand von epidemiologischen Daten aus Krebsregistern und weiteren publizierten Daten aus wissenschaftlichen Artikeln und Vorträgen berechnet. Dabei sind verschiedene Ableitungsschritte mit mehr oder weniger großen Unsicherheiten behaftet, weil beispielsweise belastbare Erhebungen fehlen. Zur Abschätzung der Unsicherheiten werden entsprechende Spannen ausgewiesen.

Ausgehend von der Größe der Patientenpopulation mit einem Ösophaguskarzinom wird die Größe der Zielpopulation und der jeweiligen Teilanwendungsgebiete, wie in Abbildung 3-5 illustriert, schrittweise bestimmt. Am Ende der Berechnungen wird der jeweilige Anteil der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ermittelt. Tabelle 3-14 fasst schließlich die Quantifizierung zusammen.



1L: Erste Linie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*); ÖC: Ösophaguskarzinom; UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs (*Union Internationale Contre le Cancer*)

Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinom

Basierend auf der Prognose der Inzidenz zu Beginn des Kapitels werden 2.017 an einem Ösophaguskarzinom neuerkrankte Frauen bzw. 6.141 neuerkrankte Männer im Jahr 2021 ermittelt. Da der Anteil der Erwachsenen bei 100 % liegt (siehe Abschnitt 3.2.3), mussten für die Bestimmung der Patientenpopulation keine Altersgruppen spezifisch herausgerechnet werden.

In Summe ergibt sich für das Jahr 2021 eine geschätzte Anzahl von **8.158** Neuerkrankungen des Ösophaguskarzinoms.

Schritt 2: Anteil der Ösophaguskarzinom Patienten mit Plattenepithelhistologie

Der Anteil der Ösophaguskarzinom Patienten mit Plattenepithelhistologie wird aus den Angaben des ZfKD am RKI geschätzt. [5] Da die Auswertung repräsentativ für ganz Deutschland ist, wird auf weitere Variationen durch einzelne Landeskrebsregister verzichtet.

Das RKI beschreibt die Verteilung der bösartigen Neubildungen der Speiseröhre nach histologischem Typ und Geschlecht in Deutschland zwischen 2015 und 2016. Werden die unbekanntes Histologien herausgerechnet, ergibt sich ein Anteil an Patienten mit Ösophaguskarzinom mit plattenepithelialer Histologie von **60,2 %** bei Frauen und von **46,2 %** bei Männern.

Somit werden für das Jahr 2021 1.215 weibliche und 2.839 männliche Patienten mit ESCC (insgesamt **4.054** ESCC-Patienten) ermittelt.

Es wird erwartet, dass sich dieser Wert in Zukunft verkleinern wird, da eine Reduzierung der Anteile mit plattenepithelialer Histologie zugunsten der Adenokarzinom-Histologie zu beobachten ist. [35]

Errechnung der Anteile für Patienten mit Erstdiagnose in fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien (Schritt 3) und in frühen bis fortgeschrittenen Stadien (Schritt 4)

Für die Berechnung der Zielpopulation werden zunächst alle Patienten mit erstmaliger Diagnose eines nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten ESCC berücksichtigt.

Die Dokumentation dieser Inzidenz alleine vernachlässigt jedoch Patienten, die aus frühen bis fortgeschrittenen Stadien (UICC Stadien I bis III) im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erleiden. Um einer Unterschätzung der Population durch die Betrachtung eines reinen Inzidenzmodells entgegenzuwirken, werden die Anteile der Patienten mit Erstdiagnose eines ESCC in frühen bis fortgeschrittenen Stadien, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression erleiden, hinzugerechnet.

3.1 Anteil der Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Eine Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zeigt den detaillierten Anteil der UICC-Stadien 0-IV bei Erstdiagnose des ESCC von 8.004 Patienten für die Jahre 2000-2018. [37]

Gemäß dieser Auswertung befinden sich **35,6 %** der ESCC-Patienten bei Erstdiagnose im metastasierten Stadium bzw. Stadium IV. [37] Im Anwendungsgebiet von Nivolumab sind auch Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem Stadium enthalten. Dies entspricht Patienten im UICC-Stadium III mit einem nicht resezierbaren Tumor. Gemäß der Auswertung der ADT befinden sich 39,3 % der Patienten bei Erstdiagnose im UICC-Stadium III.

Da die epidemiologischen Landeskrebsregister keine Auswertung nach UICC-Stadium spezifisch für Patienten mit plattenepithelialer Histologie zeigen, und die Auswertung der ADT repräsentativ für ganz Deutschland ist, wird auf weitere Variationen verzichtet.

Eine Auswertung der *National Cancer Data Base* (NCDB) aus den USA mit 16.386 ESCC-Patienten (Erstdiagnose zwischen 1998-2007) zeigt die verschiedenen Behandlungsmodalitäten (Operation, Radiochemotherapie + Operation, Radiochemotherapie alleine und keine Behandlung) aufgeteilt nach Histologie und UICC-Stadium. [38] Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass bei 31 % der Patienten mit ESCC im UICC-Stadium III der Tumor reseziert wird (Operation und Radiochemotherapie + Operation). Diese Angaben aus den USA werden durch eine deutsche Auswertung des Tumorregister München (TRM) bestätigt, die eine Resezierbarkeit von 27,2 % aufführt (nicht getrennt nach Histologie oder Stadien und daher nicht in die Berechnung mit einbezogen). [39] Basierend auf dem Anteil von 31 % der Patienten aus den USA mit ESCC im UICC-Stadium III, bei welchen der Tumor reseziert wird, wird geschlussfolgert, dass bei **69,0 %** der Patienten die Tumoren nicht resezierbar sind. Dieser Anteil stellt insgesamt eine Überschätzung dar, da nicht alle Patienten mit einem potenziell resezierbaren Tumor auch tatsächlich reseziert werden.

Insgesamt ergibt sich somit einen Anteil von **62,7 %** ESCC-Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (39,3 % [UICC-Stadium III] x 69 % [Anteil nicht resezierbar] = 27,1 %; [UICC-Stadium III nicht resezierbar] 27,1 % + [UICC-Stadium IV] 35,6 % = 62,7 %). Dies entspricht insgesamt **2.544** Patienten.

3.2 Anteil der Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie

Um den Anteil der ESCC-Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, zu bestimmen, die eine systemische Behandlung als Erstlinientherapie erhalten, wurde eine von Kantar Health durchgeführte Auswertung einer retrospektiven, nicht-interventionellen Studie (Review von Patientenakten) unter 660 Ärzten in 11 Ländern herangezogen. [40] Diese Studie hatte das Ziel, die Behandlungsmuster und -merkmale von Patienten zu untersuchen, die eine Behandlung gegen ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Ösophaguskarzinom erhielten. Ausgewertet wurden dabei die Erstlinientherapie

von 78 ESCC-Patienten aus Deutschland bzw. 384 ESCC-Patienten aus Europa (Vereinigtes Königreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien). Laut dieser Auswertung bekamen **87,2 %** der Patienten in Deutschland (**89,6 %** der Patienten in Europa) eine systemische Behandlung als palliative Erstlinientherapie.

Eine Auswertung des *Digestive Cancer Registry of Burgundy* (Frankreich) umfasst 483 Patienten mit ESCC, welche zwischen 2004 und 2013 diagnostiziert wurden. [41] Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass **68,5 %** der Patienten im gesamten Diagnosezeitraum im metastasierten Setting eine systemische Behandlung erhalten haben (Chemotherapie oder Radiochemotherapie). Bei Berücksichtigung beider Auswertungen entspricht dies einer Anzahl von **1.741 bis 2.217** Patienten.

Eine Auswertung des Tumorzentrums Land Brandenburg e. V. (TZBB) zeigt im UICC-Stadium IV einen Anteil von ca. 56 % der Patienten aus den Diagnosejahren 2008-2012 im metastasierten Setting, die eine systemische Behandlung erhalten haben. [42] Diese Auswertung ist allerdings nicht detailliert ablesbar und nicht spezifisch für ESCC-Patienten und wird somit als Quelle nicht herangezogen.

3.3 Anteile der Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie als systemische Erstlinientherapie

Die Zulassung von Nivolumab setzt eine vorherige fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie voraus. Der o.g. Auswertung von Kantar Health ist zu entnehmen, dass **72,1 %** der ESCC-Patienten in Deutschland eine Behandlung mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie in der ersten Linie (1L) des fortgeschrittenen bzw. metastasierten ESCC erhielten. [40] Daraus ergibt sich eine Patientenzahl von **1.255 – 1.598**. Mangels alternativer Quellen wird der Schritt 3.3 nicht variiert.

3.4 Anteil der Patienten mit einer Zweitlinientherapieoption (systemische Therapie oder BSC)

Gemäß o.g. Auswertung von Kantar Health bekommen ESCC-Patienten in Deutschland, die als Erstlinientherapie eine systemische Therapie erhalten haben, nur zu **23,5 %** eine Zweitlinientherapieoption, [40] 13,2 % der Patienten versterben vor Erhalt einer solchen, 5,9 % bekommen diese im Rahmen von klinischen Studien und 57,6 % der Patienten waren zwar noch am Leben, erhielten jedoch keine Zweitlinientherapieoption (weder BSC noch systemische Therapie). Es ist unklar, ob diese Patienten für eine Zweitlinientherapieoption prinzipiell in Frage gekommen wären. Es wird, basierend auf der Zulassung von Nivolumab erwartet, dass zukünftig mehr Patienten eine Zweitlinientherapieoption erhalten werden. Konservativ wird daher eine Spanne gebildet und als maximal verfügbarer Patientenanteil lediglich die Patienten, die vor Erhalt der Zweitlinientherapie versterben, in der Berechnung abgezogen. Dies ergibt einen Anteil von **23,5 bis 86,8 %** der Patienten, die nach Erhalt einer systemischen Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapieoption bekommen. Insgesamt wird somit angenommen, dass **295 - 1.386** Patienten für eine Zweitlinientherapieoption in Frage kommen.

3.4a und b Anteil der Patienten, für die eine antineoplastische Zweitlinientherapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist

ESCC-Patienten in Deutschland, die als Erstlinientherapie eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie erhalten haben, bekommen zu **73,3 %** eine aktive systemische Therapie und zu **26,7 %** BSC als Zweitlinientherapieoption. [40, 43] Dies wird als Annäherung verwendet für den Anteil Patienten, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist.

Basierend auf o.g. Auswertung aus dem Burgund in Frankreich erhalten **24,2 %** der ESCC-Patienten BSC als Therapie im metastasierten Stadium (hier ist keine Therapielinie spezifiziert). Somit ergeben sich im Umkehrschluss **75,8 %**, die für eine antineoplastische Therapie geeignet sind. [41]

- Patienten, für die eine antineoplastische Therapie in der zweiten Linie (2L) angezeigt ist: **73,3 % bis 75,8 %**.
 - Dies entspricht **217 bis 1.051** Patienten
- Patienten, für die eine antineoplastische Therapie in der 2L nicht angezeigt ist: **24,2 % bis 26,7 %**.
 - Dies entspricht **71 bis 370** Patienten

Schritt 4.1: Anteil der Patienten mit Erstdiagnose in frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren) Stadien (UICC I, II, III)

Basierend auf der bereits oben verwendeten Auswertung der ADT befinden sich 7,1 % der Patienten mit ESCC bei Erstdiagnose im UICC-Stadium I, 18,0 % im Stadium II und 39,3 % im Stadium III. [37] Insgesamt befinden sich somit **64,4 %** der Patienten in den frühen bis fortgeschrittenen UICC Stadien I-III. Der obigen Auswertung der NCDB aus den USA ist zu entnehmen, dass **69 %** der Patienten im Stadium III potentiell nicht resezierbar sind. [37, 38] Dieser Anteil wurde bereits in Schritt 3.1 berücksichtigt und daher an dieser Stelle abgezogen. Es bleiben **37,3 %** übrig, die in den frühen Stadien erstdiagnostiziert werden (62,7 % der Patienten waren bei Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium). Dies entspricht einer Anzahl von **1.511** Patienten.

Schritt 4.2: Anteil der Patienten mit systemischer Behandlung in den frühen Stadien der Erkrankung

Nivolumab ist zugelassen zur Behandlung nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. Der Anteil der Patienten mit systemischer Behandlung in frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren) Stadien (UICC I, II, III) des ESCC wird anhand der Auswertung aus Daten des Digestive Cancer Registry of Burgundy geschätzt. [41] Es befinden sich insgesamt 327 Patienten mit M0 in der Auswertung. Davon erhielten **60,2 %** eine systemische Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapie).

Eine Auswertung des TZBB zeigt die Primärtherapien nach UICC-Stadien von 818 Patienten mit Ösophaguskarzinom (ohne Spezifizierung der Histologie) aus den Diagnosejahren 2008-2012. In dieser Auswertung ist abzulesen, dass ca. **57,6 %** der Patienten in den UICC-Stadien I-III eine systemische Therapie (Tumorresektion plus (neo)adjuvante Behandlung, alleinige Radiochemotherapie, alleinige Chemotherapie) zur Behandlung ihrer Erkrankung erhalten, [42] was den Anteil aus der französischen Studie bestätigt. Diese Auswertung wird nicht zur Berechnung herangezogen, da der Anteil nicht spezifisch für ESCC-Patienten ist.

Daraus ergibt sich eine Anzahl von **910** ESCC-Patienten, die eine systemische kurative Therapie zur Behandlung ihrer Erkrankung erhalten.

Auf eine Darstellung der Anteile der Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie in den frühen Stadien der Erkrankung wird in Ermangelung von geeigneten Quellen verzichtet. Die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie ist nach aktuellen Leitlinienangaben derzeitiger Standard. [11, 12, 15] Es wird daher davon ausgegangen, dass alle Patienten (100 %), die eine systemische Therapie in den frühen bis fortgeschrittenen resezierbaren Stadien bekommen, mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie behandelt werden. Dies stellt eine Überschätzung im Modell dar, da es auch Patienten gibt, die mit dem CROSS-Schema behandelt werden (Carboplatin und Paclitaxel).

Schritt 4.3: Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen

Ungefähr die Hälfte (49,4 %) der Patienten, die in frühen UICC-Stadien mit einem ESCC erstdiagnostiziert werden, entwickeln nach einem Jahr ein Rezidiv; nach 5 Jahren sind es bereits mehr als 70 % der Patienten. [17]

Eine Auswertung des TRM mit insgesamt 3.446 Patienten ohne Präzisierung der Histologie im Zeitraum von 1998 bis 2017, analysiert die Zeit bis zum ersten Progressionsereignis nach Erstdiagnose (Lokalrezidive, lokoregionäre Rezidive oder Fernmetastasen). [17] Demnach liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen nach 5 Jahren bei **70,6%**.

Eine weitere Auswertung des TZBB mit insgesamt 705 Patienten (ebenfalls unabhängig der Histologie) der Diagnosejahre 2003-2007 zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen nach 5 Jahren bei **81,7 %** liegt. [42]

Der Zeitraum von 5-Jahren wurde deshalb gewählt, um beide Register besser miteinander zu vergleichen. Im TRM sind Daten bis zu 15 Jahren verfügbar. Das Auftreten von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen steigt nach 5 Jahren dabei nur leicht an und erreicht ein Maximum von 74,0 % nach 15 Jahren. Dies ist niedriger als der Anteil in der Auswertung des TZBB und somit in der Spanne von 70,6 % bis 81,7 % bereits enthalten.

Es ergeben sich somit **643 -744** ESCC-Patienten für das Jahr 2021, die in einem frühen bis fortgeschrittenen resezierbaren Stadium erstdiagnostiziert wurden und nach einer systemischen Therapie im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erleiden.

Schritt 4.3a/b Anteil der Patienten, für die eine antineoplastische palliative Erstlinientherapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist.

Die unter Schritt 3.2 beschriebene Auswertung des Digestive Cancer Registry of Burgundy hat gezeigt, dass **24,2 %** aller Patienten mit metastasiertem ESCC BSC erhielten. [41] Im Umkehrschluss wird angenommen, dass somit **75,8 %** der Patienten für eine antineoplastische systemische Therapie in Frage kommen.

Der unter Schritt 3.2 betrachteten Auswertung von Kantar Health ist zu entnehmen, dass **87,2 %** der Patienten eine systemische Therapie in der 1L bekommen. **12,8 %** der Patienten bekommen als Erstlinientherapie BSC. [40]

- Patienten, für die eine antineoplastische Therapie in der 1L angezeigt ist: **75,8 % bis 87,2 %**.
 - Dies entspricht **487 bis 648** Patienten
- Patienten, für die eine antineoplastische Therapie in der 1L nicht angezeigt ist: **12,8 % bis 24,2 %**.
 - Dies entspricht **82 bis 180** Patienten

Schritt 5 Gesamtzielpopulation: Addition von Schritt 4.3a plus 3.4a (Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist) bzw. Schritt 4.3b plus 3.4b (Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist).

Gesamtzielpopulation von Nivolumab: **857 – 2.249 Patienten**

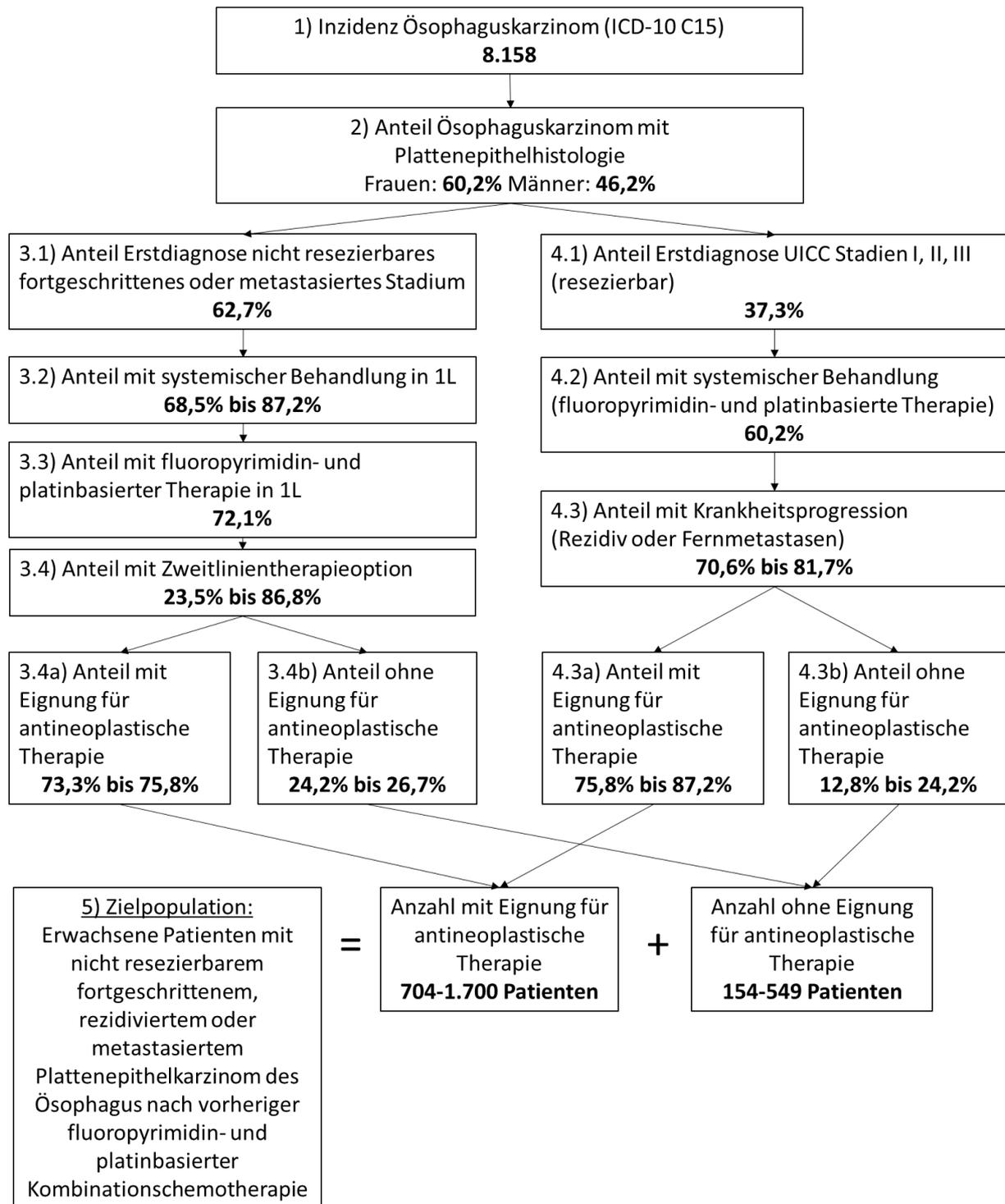
- Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist: **704 – 1.700**
- Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist: **154 - 549**

Zusammenfassung des Berechnungswegs

Die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2021 für das vorliegende Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie“ erfolgte in mehreren Schritten:

- 1) Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2021 (**8.158 Patienten**)
- 2) Davon Patienten mit plattenepithelialer Histologie (**4.054 Patienten**)

- 3.1) Davon ESCC-Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (**2.544** Patienten)
- 3.2) Davon ESCC-Patienten mit systemischer 1L-Behandlung (**1.741 bis 2.217** Patienten)
- 3.3) Davon ESCC-Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie (**1.255 – 1.598** Patienten)
- 3.4) Davon ESCC-Patienten, die für eine Zweitlinientherapieoption in Frage kommen (**295-1.386** Patienten)
- 3.4a) Davon ESCC-Patienten, für die eine antineoplastische Zweitlinientherapie angezeigt ist (**217 bis 1.051** Patienten)
 - 3.4b) Davon ESCC-Patienten, für die eine antineoplastische Zweitlinientherapie nicht angezeigt ist (**71 bis 370** Patienten)
- 4.1) ESCC-Patienten mit Erstdiagnose in frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren) Stadien (UICC-Stadium I, II, III) (**1.511** Patienten)
- 4.2) Davon ESCC-Patienten mit systemischer Behandlung (**910** Patienten)
- 4.3) Davon ESCC-Patienten mit Krankheitsprogression (Lokalrezidiv, Lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasen) (**643 -744** Patienten)
- 4.3a) Davon ESCC-Patienten, für die eine antineoplastische Erstlinientherapie angezeigt ist (**487 bis 648** Patienten)
 - 4.3b) Davon ESCC-Patienten, für die eine antineoplastische Erstlinientherapie nicht angezeigt ist (**82 bis 180** Patienten)
- 5) Gesamtpopulation Nivolumab (Schritt 4.3 plus 3.4): **857 – 2.249 Patienten**
- Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, **für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist** (Summe von 3.4a) + 4.3a) (**704 – 1.700** Patienten)
 - Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, **für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist** (Summe von 3.4b) + 4.3b) (**154 - 549** Patienten)



1L: Erste Linie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*); ÖC: Ösophaguskarzinom; UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs (*Union Internationale Contre le Cancer*)

Abbildung 3-6: Flussdiagramm: Zusammenfassung des Berechnungswegs des epidemiologischen Modells

FAZIT:

Die Zielpopulation für die Therapie mit Nivolumab umfasst für das Jahr 2021 **857 – 2.249 Patienten**. Diese Spanne wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Diese Angabe ist in Ihrer Größenordnung plausibel, stellt jedoch eine leichte Überschätzung dar (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Einfluss der Annahmen/Parameter auf die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Nivolumab

Parameter	Einfluss	Begründung
Anteil ESCC-Patienten im Stadium III mit nicht resezierbarem Tumor	Überschätzung	Bei 31 % der Patienten mit ESCC im UICC-Stadium III wird der Tumor reseziert. Daraus wird abgeleitet, dass bei 69 % der Patienten der Tumor nicht resezierbar ist. Nicht alle Patienten mit einem potenziell resezierbaren Tumor werden auch tatsächlich reseziert. Der resultierende Anteil an Patienten, deren Tumor nicht resezierbar ist, stellt daher eine Überschätzung dar.
Anteil Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie im kurativen Setting wird auf 100 % gesetzt	Überschätzung	Die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie ist im kurativen Setting laut den Leitlinien Standard. Es gibt jedoch auch Patienten, die mit anderen Therapieoptionen behandelt werden (z. B. Cross Schema). Der Anteil an Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie stellt daher eine Überschätzung dar.
Die Zulassung von Nivolumab setzt eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie voraus. Basierend auf dem Label kann diese sowohl im kurativen Setting als auch im metastasierten Setting (in jeglicher Therapielinie) verabreicht werden. Nivolumab kann folglich ab der ersten palliativen Therapielinie gegeben werden, und prinzipiell in allen weiteren. Im Modell wird in der Zweitlinientherapie mit der Berechnung der Zielpopulation aufgehört, da keine geeigneten Daten für die Verteilung der Vortherapie auf die verschiedenen Therapielinien vorliegen.	Überschätzung	Die Gesamtüberlebensraten sinken mit jeder Therapielinie. Mit jeder weiteren Vortherapie oder Therapielinie verringert sich der Anteil an Patienten. Ein Teil der Patienten verstirbt, bevor er mit der nächsten Therapie beginnen kann. Entsprechend verringert sich der Anteil an Patienten, der potentiell für Nivolumab in Frage kommt.
ESCC: Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (<i>Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i>); UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)		

Zusammenfassung: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Tabelle 3-16 fasst die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation entsprechend der oben dargestellten Herleitung zusammen. Der Anteil der GKV-Patienten wird aus der Anzahl der GK-Versicherten und der aktuellen Bevölkerungszahl berechnet. Die Anzahl der GK-Versicherten wird der aktuellen Übersicht der Kennzahlen und Faustformeln zur GKV entnommen, die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur Verfügung gestellt wird. Im Jahr 2019 waren hiernach 73.052.555 Personen in der GK versichert. [44] Die Größe der Bevölkerung Deutschlands wird den Angaben des Statistischen Bundesamts (Destatis) entnommen, die auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 basieren. Danach lebten 83.166.711 Personen am 31.12.2019 in Deutschland. [33] Aus diesen beiden Angaben ergibt sich, dass **87,8 %** der Bevölkerung in der GK versichert sind. Dieser Anteil wurde im Folgenden auf die Zahlen der Patienten in der Zielpopulation angewendet, um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen.

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Untergrenze der Patientenzahl		Obergrenze der Patientenzahl	
	Gesamtzahl	GKV-Patienten	Gesamtzahl	GKV-Patienten
Zielpopulation Nivolumab gesamt*	857	753	2.249	1.975
a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	704	618	1.700	1.493
b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	154	135	549	483
*Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Alle vorhergehenden Berechnungsschritte beruhen auf den exakten Werten. Abweichungen in den vorhergehenden Berechnungsschritten ergeben sich daher aufgrund von Rundungen. Die exakten Werte sind in einer Excel Tabelle als Quelle hinterlegt [34] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab	a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:	Beträchtlich	618 – 1.493
	b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	Zusatznutzen nicht belegt	135 - 483
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Nivolumab ist in Modul 4L dargestellt. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie ein **Anhaltspunkt** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel.

Für die Bewertung von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden. Ein Zusatznutzen gilt als **nicht belegt**.

Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 detailliert hergeleitet. Die Berechnung beruht auf den verfügbaren öffentlichen Angaben zur Inzidenz der Erkrankung sowie publizierten Daten zur Histologie, Verteilung der Krankheitsstadien bei Diagnosestellung, zum Anteil mit systemischer Therapie, zur Progressionsrate, zur Verteilung auf die Therapielinien und zur Eignung auf eine antineoplastische Therapie.

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.

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung des Ösophaguskarzinoms, zur Charakterisierung der Zielpopulation sowie zum therapeutischen Bedarf zu erhalten, wurde die einschlägige Fachliteratur in Form von Lehrbüchern und Leitlinien herangezogen sowie im Rahmen orientierender Recherchen in der Datenbank *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen.

Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Recherche auf den Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Insbesondere wurden Informationen aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ vom RKI und der GEKID entnommen. Die Internetrecherche umfasste ebenfalls Recherchen in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des ZfKD am RKI (www.krebsdaten.de). Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz beruht auf

Datenbankabfragen beim ZfKD, die am 17.09.2020 erfolgt sind. Die Angaben zur Mortalität wurden anhand der Daten aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ ermittelt.

Für die Prognose der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten für die Jahre 2017 bis 2026, basierend auf den Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2016 prognostiziert. Anhand einer Joinpoint Regression wurde auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) aller Altersgruppen der Frauen und Männer separat ermittelt.

Für die Prognose der Prävalenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 2020 bis 2026 wurden Daten aus den Jahren 2004 bis 2016 für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends herangezogen.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden relevante epidemiologische Zahlen (Inzidenz von Patienten mit Ösophaguskarzinomen, Anteile von Ösophaguskarzinomen mit plattenepithelialer Histologie) aus öffentlichen Quellen mit Angaben aus publizierten Studien zu Rezidiv- und Fernmetastasierungsrate, sowie zu Vorbehandlung und Therapie verknüpft.

Der Anteil von Patienten mit plattenepithelialer Histologie wurde aus den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut geschätzt. [5]

Detaillierte Angaben zu UICC-Stadien wurden einer Auswertung der ADT entnommen. [37]

Der Anteil der Patienten mit systemischer Behandlung in fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien wurde sowohl aus Publikationen als auch durch eine von Kantar Health durchgeführte Auswertung einer retrospektiven, nicht-interventionellen Studie ermittelt. Zur Ermittlung der Patienten, die in frühen bis fortgeschrittenen Stadien systemisch behandelt werden, wurde eine Publikation verwendet. [40, 41]

Anteile der Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie in der 1L, sowie die Anteile der Patienten mit einer Zweitlinientherapieoption wurden der Auswertung von Kantar Health entnommen. [40]

Für die Bestimmung der Anteile der Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen wurde eine Auswertung des TRM und eine weitere Auswertung des TZBB verwendet. [17, 42]

Um den Anteil der Patienten für die eine antineoplastische Therapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist zu bestimmen, wurden Publikationen und die Auswertung von Kantar Health verwendet. [40, 41]

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen. [44]

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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 11.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 03.12.2020]. 2020.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Speiseröhre (C15). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Zugriff: 17.09.2020]. 2019.
3. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020 [online]. Stand: 2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.
4. Arnold, M., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Forman, D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut 2015; 64(3): 381-7.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch Institut (RKI). Verteilung der bösartigen Neubildungen der Speiseröhre nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2015-2016 [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html [Zugriff: 25.09.2020]. 2019.
6. Rafiq, R., Shah, I. A., Bhat, G. A., Lone, M. M., Islami, F. et al. Secondhand Smoking and the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High Incidence Region, Kashmir, India: A Case-control-observational Study. Medicine 2016; 95(1): e2340.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Cancer Report Chapter 2.3 Alcohol Consumption [online]. URL: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/WCR_2014_Chapter_2-3.pdf [Zugriff: 27.03.2020]. 2014.

8. Vioque, J., Barber, X., Bolumar, F., Porta, M., Santibanez, M. et al. Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC cancer* 2008; 8: 221.
9. Cook, M. B., Chow, W. H., Devesa, S. S. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *British journal of cancer* 2009; 101(5): 855-9.
10. Enzinger, P. C., Mayer, R. J. Esophageal cancer. *The New England journal of medicine* 2003; 349(23): 2241-52.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15)* [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.
12. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 2.0* [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.
13. Lordick, F., Mariette, C., Haustermans, K., Obermannová, R., Arnold, D. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v50-v57.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 3 2019* [online]. Stand: 11.2019. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 20.11.2019]. 2019.
15. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2020* [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 16.09.2020]. 2020.
16. Hubert J. Stein, Burkhardt H. von Rahden. *PROGNOSTIC FACTORS IN SPECIFIC CANCERS; DIGESTIVE SYSTEM TUMORS; Chapter 12. Esophagus Cancer*. In: Mary K. Gospodarowicz, Brian O'Sullivan, Leslie H. Sobin, editors.: *Prognostic Factors in Cancer*, 3rd Edition. Wiley. 2006.

17. Tumorregister München (TRM). Survival ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom [online]. Stand: 10.01.2020. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15_G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.
18. Thallinger, C. M., Raderer, M., Hejna, M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(35): 4709-14.
19. Lagergren, J., Smyth, E., Cunningham, D., Lagergren, P. Oesophageal cancer. *Lancet (London, England)* 2017; 390(10110): 2383-2396.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf [Zugriff: 01.03.2019]. 2016.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-292 Nivolumab zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinoms. Stand: 19.03.2020. 2020.
22. onkovis GmbH. Fachinformation: Irinotecan onkovis 20 mg/ml [online]. Stand: 09.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 17.09.2020]. 2019.
23. onkovis GmbH. Fachinformation: Paclitaxel onkovis 6 mg/ml [online]. Stand: 01.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.
24. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml [online]. Stand: 04.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.
25. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. CSR ONO-4538 Phase III Study, a multicenter, randomized, open-label study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based drugs [online]. Stand: 12.03.2019. 2019.
26. Kato, K., Cho, B. C., Takahashi, M., Okada, M., Lin, C. Y. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or

intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2019; 20(11): 1506-1517.

27. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15) - Fallzahlen in Deutschland 2016 nach Alter und Geschlecht [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 17.09.2020]. 2019.

28. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen Speiseröhre (C15) - Fallzahlen in Deutschland [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 17.09.2020]. 2019.

29. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz Speiseröhre (C15) - Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Zugriff: 17.09.2020]. 2019.

30. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15) - Fallzahlen in Deutschland [online]. Stand: 17.12.2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 17.09.2020]. 2019.

31. Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J., Midthune, D. N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in medicine* 2000; 19(3): 335-51.

32. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15) - Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 17.09.2020]. 2019.

33. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2019 [online]. Stand: 23.06.2020. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=61903449&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=81854946 [Zugriff: 24.09.2020]. 2020.

34. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Nivolumab - Indikationsgebiet: Nicht resezierbares fortgeschrittenes, rezidiertes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. 2020.
35. Arnold, M., Laversanne, M., Brown, L. M., Devesa, S. S., Bray, F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *The American journal of gastroenterology* 2017; 112(8): 1247-1255.
36. Bollschweiler, E., Holscher, A. H. [Carcinoma of the esophagus--actual epidemiology in Germany]. *Onkologie* 2001; 24(2): 180-4.
37. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. Stand: 21.02.2020. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_au_swertungen/8_boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.
38. Merkow, R. P., Bilimoria, K. Y., McCarter, M. D., Chow, W. B., Gordon, H. S. et al. Effect of histologic subtype on treatment and outcomes for esophageal cancer in the United States. *Cancer* 2012; 118(13): 3268-76.
39. Schlesinger-Raab, A., Werner, J., Friess, H., Hölzel, D., Engel, J. Age and Outcome in Gastrointestinal Cancers: A Population-Based Evaluation of Oesophageal, Gastric and Colorectal Cancer. *Visc Med* 2017; 33(4): 245-253.
40. Kantar Health. GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. Final Report. Germany. Study Report v1.0. Stand: 02.03.2020. 2020.
41. Jooste, V., Manfredi, S., Napoleon, M., Drouillard, A., Marref, I. et al. Patterns of care and outcomes in oesophageal cancer. *Digestive and Liver Disease* 2018; 50(11): 1238-1243.
42. Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. Qualitätsbericht Onkologie 2013 - Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister [online]. Stand: 2013. URL: https://www.kkrbb.de/files/1540FF45151/2013_Qualitaetsbericht_Onkologie.pdf [Zugriff: 20.04.2020]. 2013.

43. Kantar Health. Sonderauswertung zum Report Germany: GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. 2019.

44. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 [online]. Stand: 14.04.2020. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf [Zugriff: 16.09.2020]. 2019.

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 3-30 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-18 bis Tabelle 3-30 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoro-pyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie	Zyklisch: 240 mg alle 2 Wochen	26,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoro-pyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Zyklisch: 75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17,4	1
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoro-pyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Zyklisch: 80-100 mg/m ² KOF wöchentlich	52,1	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)
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoro-pyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Zyklisch: 100 mg/m ² KOF wöchentlich an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen	39,0	1
		Zyklisch: 180 mg/m ² KOF alle 2 Wochen	26,1	1
Best-Supportive Care (BSC)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoro-pyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	Kontinuierlich	Kontinuierlich	Kontinuierlich
BSC: Best-Supportive Care; KOF: Körperoberfläche				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus von Nivolumab

Der in Tabelle 3-18 angegebene Behandlungsmodus für Nivolumab entspricht der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von OPDIVO® für die zu bewertende Indikation. [1]

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab einmal alle 2 Wochen als intravenöse (i. v.) Infusion zu verabreichen. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nicht

empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder Behandlungsunterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen.

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag pro Zyklus. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung soll solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 26,1 Zyklen pro Jahr angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Docetaxel

Die Fachinformation von Docetaxel liefert keine Dosierungsempfehlungen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom. [2] Daher wird das Behandlungsschema für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms mit Docetaxel analog zu der Vorgehensweise der Phase III Studie ATTRACTION-3 des zu bewertenden Arzneimittels Nivolumab für die Berechnung der Therapiekosten herangezogen. [3] Docetaxel wurde dort in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als Infusion i. v. über einen Zeitraum von einer Stunde gegeben. Dies entspricht auch der Dosierungsempfehlung in den zugelassenen Indikationen, wie z. B. dem Adenokarzinom des Magens. [2] Ein Zyklus dauert 3 Wochen. Auf ein Jahr gerechnet ergeben sich somit 17,4 Zyklen mit 17,4 Infusionen. Eine Studiensuche zu Docetaxel in clinicaltrials.gov bestätigt diese Dosierung: es wurden 7 randomisierte kontrollierte Studien (RCT, *Randomized Controlled Trial*) im hier relevanten Anwendungsgebiet identifiziert, davon 6 RCT mit Informationen zur Dosierung. Docetaxel wurde dort in allen 6 Studien in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF alle drei Wochen (q3w) verabreicht. [4]

Angaben zum Behandlungsmodus von Paclitaxel

Die Fachinformation von Paclitaxel liefert keine Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom. [5] In der hier relevanten Phase-III-Zulassungsstudie von Nivolumab ATTRACTION-3 wird Paclitaxel zur Therapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms wöchentlich in einer Dosierung von 100 mg/m² KOF als Infusion i. v. über einen Zeitraum von einer Stunde gegeben. [3] Im Rahmen einer Studiensuche nach Paclitaxel in clinicaltrials.gov wurden neun RCT im hier relevanten Anwendungsgebiet identifiziert, davon acht RCT mit Informationen zur Dosierung. Paclitaxel wird dort hauptsächlich wöchentlich in einer Dosierung von 80-100 mg/m² KOF als Infusion i. v. verabreicht. [4] Folglich wird zur Berechnung der Therapiekosten von Paclitaxel diese Spanne verwendet. Auf ein Jahr gerechnet ergeben sich somit 52,1 Infusionen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Irinotecan

Die Fachinformation von Irinotecan liefert keine Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom. [6] Daher wird das Behandlungsschema

für die Zweitlinientherapie nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms mit Irinotecan analog zu der Vorgehensweise der Phase II Studie von Burkart et al. dargestellt. [7] Irinotecan wurde dort in einer Dosierung von 100 mg/m² KOF als Infusion i. v. über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Ein Zyklus dauerte 4 Wochen (100 mg/m² an Tag 1, 8 und 15). Auf ein Jahr gerechnet ergeben sich somit 13,0 Zyklen mit 39,0 Infusionen.

Bei einer orientierenden Studiensuche in Clinicaltrials.gov zur Dosierung von Irinotecan im geplanten Anwendungsgebiet wurden 9 RCTs, davon 7 mit Dosierungsangaben, identifiziert. Bei 6 dieser Studien wurden 180 mg/m² KOF Irinotecan an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus gegeben. [4] Auf ein Jahr gerechnet ergeben sich somit 26,1 Zyklen mit 26,1 Infusionen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Best-Supportive Care

Der Gesundheitszustand der Patienten wird wesentlich durch die besondere Belastung aufgrund der Krankheitssymptomatik bestimmt. Entsprechend erfolgt die Wahl der therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Best-Supportive Care (BSC) in Abhängigkeit der patientenindividuellen Symptomatik. Aufgrund der besonderen Belastung für den Patienten spielt die Linderung von Dysphagie, Übelkeit, Dyspnoe und/oder Schmerzen eine wichtige Rolle in der palliativen Versorgung. [8] Die symptombestimmte Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten ist konsequenterweise als „schwer“ bzw. „schwerwiegend“ im Sinne der Zielgrößenkategorien des IQWiG einzustufen. [9]

Diese Einstufung steht im Einklang mit der S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom. Dort werden Empfehlungen zu einzelnen Maßnahmen hervorgehoben. [8] Die nachfolgende Tabelle stellt die relevanten, in der S3-Leitlinie empfohlenen therapeutischen medikamentösen Maßnahmen im Rahmen der BSC dar. Für die Patientengruppe mit symptomatischem metastasierten Ösophaguskarzinom umfasst BSC auch lokale Therapien (perkutane Radiochemotherapie, Brachytherapie oder Stentimplantation) mit palliativer Zielsetzung.

Tabelle 3-19: Relevante empfohlene Maßnahmen im Rahmen der BSC basierend auf der S3-Leitlinie [8]

Maßnahme	Symptom/Komplikation
Medikamentöse Therapien	
Nicht-opioide Analgetika	Schmerzen (u.a. thorakale)
Opioide	Dyspnoe, Schmerzen (u.a. thorakale)
Kortikosteroide	Dyspnoe, symptomatische Hirnmetastasen und Rückenmarkskompression, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz
Bronchodilatoren	Dyspnoe
Benzodiazepine	Angst und Panikattacken, Dyspnoe
Antidepressiva	Depression, Angst, Schmerz (u.a. thorakale)
Laxanzien	Obstipation (insbesondere bei Opioidtherapie)
Levodropropizin oder Dihydrocodein	Husten

Maßnahme	Symptom/Komplikation
Metoclopramid	Übelkeit und Erbrechen
Antikonvulsiva	Krampfanfälle in Folge von Hirnmetastasen
Cannabinoide	Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitsteigerung
Strahlentherapie	
Palliative Radio(chemo)therapie	Lokalen Symptome (z. B. Blutung, Stenose, Kompression) Hirnmetastasen
Palliative Brachytherapie	Dysphagie, Lebensqualität

Aufgrund der patientenindividuell sehr unterschiedlichen Maßnahmen, wird im weiteren BSC nicht monetarisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.	Zyklisch: 240 mg	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Zyklisch: 75 mg/m ² KOF	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Zyklisch: 80-100 mg/m ² KOF	52,1
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Zyklisch: 100 mg/m ² KOF	39,0
		Zyklisch: 180 mg/m ² KOF	26,1
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	kontinuierlich	365
BSC: <i>Best-Supportive Care</i> ; KOF: Körperoberfläche			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	26,1	240 mg (1 x Opdivo® 40 mg Durchstechflasche plus 2 x Opdivo® 100 mg Durchstechflasche)	6.264 mg (26,1x40 mg + 52,2x100 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	17,4	160 mg (1x 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	2.784 mg (17,4x160 mg)

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)
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	52,1	160 - 200 mg (2 x 30 mg + 1 x 100 mg bis 2 x 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	8.336 - 10.420 mg (104,2x30 mg + 52,1x100 mg bis 104,2x100 mg)
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	39,0	200 mg (2x 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	7.800 mg (78x100 mg)
	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	26,1	380 mg (1x 300 mg + 2x 40 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	9.918 mg (26,1x300 mg + 52,2x40 mg)
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	365	kontinuierlich	365 Tage
BSC: Best-Supportive Care; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Arzneimittel hängt von den Dosierungsangaben in den Fachinformationen, im Rahmen einer orientierenden Recherche identifizierten Studien im Anwendungsgebiet, der Anzahl der Zyklen sowie der Definition des unisex-Standardpatienten ab. [1, 2, 4-6]

Nivolumab wird unabhängig von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) dosiert. Der Einsatz von BSC erfolgt patientenindividuell. Der Kostenberechnung für die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT), die in Abhängigkeit von Körperoberfläche dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße (H) von 1,72 m und einem durchschnittlichen KG von 77,0 kg zugrunde gelegt. [10] Für die KOF [m²] resultiert entsprechend der Formel von Dubois & Dubois [11]:

$$\text{KOF} = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \quad (G = \text{Gewicht in kg, } H = \text{Körpergröße in cm})$$

$$\text{KOF} = 1,90 \text{ m}^2 \quad (\text{gerundet auf 2 Nachkommastellen}).$$

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von OPDIVO® alle 2 Wochen in der Dosis von 240 mg infundiert. [1] Dies entspricht je Behandlungstag einer Durchstechflasche à 40 mg und 2 Durchstechflaschen à 100 mg. Die Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26,1 Durchstechflaschen à 40 mg plus 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel

In der Phase-III-Studie ATTRACTION-3 wird Docetaxel alle 3 Wochen als einstündige Infusion verabreicht. [3] Aus der Dosisvorgabe von 75 mg/m² KOF errechnet sich eine benötigte Dosis von 142,5 mg Docetaxel, wenn die durchschnittliche KOF von 1,90 m² eingesetzt wird, die auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [10] und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois [11] basiert.

Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche zu 160 mg Docetaxel einzusetzen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 17,4 Durchstechflaschen à 160 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Paclitaxel

In der Phase-III-Studie ATTRACTION-3 wird Paclitaxel im Anwendungsgebiet mit 100 mg/m² KOF verabreicht. [3] Aus der in den identifizierten Studien ermittelten Dosisspanne

von 80-100 mg/m² KOF [4] errechnet sich eine benötigte Dosis von 152-190 mg Paclitaxel, wenn die durchschnittliche KOF von 1,90 m² eingesetzt wird, die auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [10] und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois [11] basiert.

Für jeden Behandlungstag sind daher 2 Durchstechflaschen à 30 mg und 1 Durchstechflasche à 100 mg bis 2 Durchstechflaschen à 100 mg Paclitaxel einzusetzen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 104,2 Durchstechflaschen à 30 mg und 52,1 Durchstechflaschen à 100 mg bis 104,2 Durchstechflaschen zu 100 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Irinotecan

Auf Basis der Phase-II-Studie Burkart et al. wird Irinotecan im Anwendungsgebiet mit 100 mg/m² KOF verabreicht. [12] Aus der Dosisvorgabe von 100 mg/m² KOF errechnet sich eine benötigte Dosis von 190 mg Irinotecan, wenn die durchschnittliche KOF von 1,90 m² eingesetzt wird, die auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [10] und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois [11] basiert.

Für jeden Behandlungstag sind daher 2 Durchstechflaschen à 100 mg Irinotecan einzusetzen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 78 Durchstechflaschen à 100 mg.

Bei einer orientierenden Recherche zur Dosierung von Irinotecan im geplanten Anwendungsgebiet wurden 9 RCTs, davon 7 mit Dosierungsangaben, identifiziert. Bei 6 dieser Studien wurden 180 mg/m² KOF Irinotecan an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus gegeben. [4] Aus der Dosisvorgabe von 180 mg/m² KOF errechnet sich eine benötigte Dosis von 342 mg Irinotecan, wenn die durchschnittliche KOF von 1,90 m² eingesetzt wird, die auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [10] und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois [11] basiert.

Für jeden Behandlungstag sind daher 1 Durchstechflasche à 300 mg und 2 Durchstechflaschen à 40 mg Irinotecan einzusetzen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg und 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Best-Supportive Care

Best-Supportive Care erfolgt patientenindividuell unterschiedlich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro*
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nivolumab (OPDIVO® 40 mg 1 Durchstechflasche)	530,60 €	499,30 € (1,77 € ¹ ; 29,53 € ²)
Nivolumab (OPDIVO® 100 mg 1 Durchstechflasche)	1.310,35 €	1.234,77 € (1,77 € ¹ ; 73,81 € ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)		
Docetaxel (axios 20 mg/ml 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	1.362,13 €	1.184,92 € (1,77 € ¹ ; 175,44 € ²)
Paclitaxel (Kabi 30 mg Infusionslösungskonzentrat.)	95,67 €	89,77 € (1,77 € ¹ ; 4,13 € ²)
Paclitaxel (Kabi 100 mg Infusionslösungskonzentrat.)	295,73 €	280,09 € (1,77 € ¹ ; 13,87 € ²)

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 (AqVida 20 mg/ml 40 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	83,17 €	71,99 € (1,77 € ¹ ; 9,41 € ²)
Irinotecan (AqVida 20 mg/ml 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	193,02 €	167,59 € (1,77 € ¹ ; 23,66 € ²)
Irinotecan (AqVida 20 mg/ml 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	559,20 €	486,23 € (1,77 € ¹ ; 71,20 € ²)
Best-Supportive Care (BSC)	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) ² Rabatt nach § 130a Abs. 1 und Abs. 3a SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) * Den Kosten pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2020 in Höhe von 16 % zugrunde. BSC: <i>Best-Supportive Care</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Die Angaben in Tabelle 3-22 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden jeweils die aktuellen Apothekenabgabepreise entsprechend der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.09.2020 berücksichtigt. [13]

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis angerechnet:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V

- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. Die Preise der nachfolgend angegebenen Packungen entsprechen somit immer der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von OPDIVO 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und OPDIVO 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche) mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen. [13] Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 499,30 € für eine Packung OPDIVO 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche à 40 mg) sowie 1.234,77 € für eine Packung OPDIVO 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche à 100 mg). Den Kosten pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2020 in Höhe von 16 % zugrunde.

Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

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 3-23 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	entfällt	entfällt	entfällt
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Prämedikation: Dexamethason 1 x20 mg p.o. (oder i. v.)	2	104,2
		Prämedikation: Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	1	52,1
		Prämedikation: Ranitidin 50 mg i. v. (oder Cimetidin 300 mg i. v.)	1	52,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Irionotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	entfällt	entfällt	entfällt
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	entfällt	-	-
BSC: <i>Best-Supportive Care</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: Intravenös; p.o.: Peroral (<i>per os</i>)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zVT bestehen. Gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs

bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen. [14]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation Paclitaxel:	
Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (Dexamethason TAD 20 mg Tabletten)	4,55 € pro Behandlungstag; 237,26 € pro Jahr bei 52,1 Infusionen
Dimetindenmaleat: 1 mg/10 kg Körpergewicht (KG; HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung)	5,78 € pro Behandlungstag; 301,35 € pro Jahr bei 52,1 Infusionen
Ranitidin 50 mg i. v. (RANITIC Injekt 50 mg)	2,55 € pro Behandlungstag; 132,75 € pro Jahr bei 52,1 Infusionen
Quelle [13] Stand: 01.09.2020 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: Intravenös; p.o.: Peroral (<i>per os</i>)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Begleitmedikation für die Therapie mit Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation für Paclitaxel ist bei einer Paclitaxel-Therapie eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin oder einem entsprechendem Antihistaminikum, und Ranitidin angezeigt. [5] Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis pro Tagesdosis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt. [13]

Dexamethason

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Dexamethason als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 20 mg verabreicht. Bei 52,1 Infusionen ergibt sich somit ein Verbrauch von 104,2 Tabletten mit je 20 mg Dexamethason. [15]

Tabelle 3-25: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	Dexamethason TAD 20 mg Tabletten
Inhalt der Packung	50 Tabletten à 20 mg (N2)
Herstellerabgabepreis (ApU)	85,08 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	115,62 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	113,85 €
Kosten je Tablette	2,28 €
Quelle [13] Stand: 01.09.2020 ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Dimetindenmaleat

Zur Berechnung der GKV-Kosten eines H1-Antihistaminikums wird der Apothekenabgabepreis von Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml (4 ml Ampullen à 4 mg), 5 Stück ILO in Höhe von 18,62 € herangezogen. Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates. [16] Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg KG angezeigt. Unter der Annahme des Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen KG von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 7,7 mg (entspricht 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat à 4 mg). Bei 52,1 Infusionen ergibt sich somit ein Verbrauch von 104,2 Ampullen je 4 mg Dimetindenmaleat. [5]

Tabelle 3-26: Dimetindenmaleat als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung
Inhalt der Packung	5 x 4 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	5,99 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	18,15 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,42 €
Abzgl. Rabatt durch Preismoratorium [§ 130a Abs.3a SGB V]	1,50 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	14,46 €
Kosten je Ampulle	2,89 €
Quelle [13] Stand: 01.09.2020 ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Ranitidin

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Ranitidin als Begleitmedikation einmal täglich mit 50 mg i. v. verabreicht. Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates. [17] Bei 52,1 Infusionen ergibt sich somit ein Verbrauch von 52,1 Ampullen mit je 50 mg Ranitidin.

Tabelle 3-27: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	RANITIC Injekt (HEXAL) 50 mg
Inhalt der Packung	5 x 5 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	3,19 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	14,70 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-0,19 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	12,74 €
Kosten je Ampulle	2,55 €
Quelle [13] Stand: 01.09.2020	
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	entfällt	entfällt

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	entfällt	entfällt
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Prämedikation: Dexamethason 1 x 20 mg p.o. (oder i. v.)	237,26 €
		Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG (entspricht 2 x 4 mg i. v.)	301,35 €
		Ranitidin 50 mg i. v. (oder Cimetidin 300 mg i. v.)	132,75 €
		Summe	671,36 €
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	entfällt	entfällt
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	entfällt	
Stand: 01.09.2020			
BSC: <i>Best-Supportive Care</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: Intravenös; p.o.: Peroral (<i>per os</i>)			

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Paclitaxel	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,1	4.220,10 €
Irinotecan 200mg	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	39,0	3.159,00 €
Irinotecan 380mg	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2.114,10 €
BSC	entfällt				
BSC: <i>Best-Supportive Care</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. [14, 18]).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine

standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 12. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 15. August 2020) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des AVP an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe abgebildet. [19-21]

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.	77.486,72 €	Nicht zutreffend	1.853,10 €	79.339,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	20.617,61 €	Nicht zutreffend	1.409,40 €	22.027,01 €
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	23.946,72 - 29.185,38 €	671,36 €	4.220,10 €	28.838,18 - 34.076,84 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	13.072,02 - 16.447,48 €	Nicht zutreffend	2.144,10 - 3.159,00 €	16.231,02 - 18.562,58 €
Best-Supportive Care (BSC)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	Patientenindividuell unterschiedlich			
Quelle: [22] Stand: 01.09.2020 BSC: <i>Best-Supportive Care</i> ; 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.

Die Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie ist seit Jahren unbefriedigend und stellt eine große Herausforderung dar. Mit der Studie ATTRACTION-3 konnte für die Patienten im Anwendungsgebiet erstmals ein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (OS, *Overall Survival*) bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit durch eine Behandlung mit Nivolumab gegenüber den bisher zwar nicht zugelassenen, aber im deutschen Versorgungskontext am häufigsten eingesetzten und empfohlenen Chemotherapien Docetaxel oder Paclitaxel gezeigt werden (siehe Modul 4L). Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass Nivolumab künftig ein Therapiestandard wird.

Derzeit befinden sich weitere Substanzen und Substanzkombinationen zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie in der klinischen Entwicklung. Aus diesem Grund sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst. Zu diesen Faktoren liegen keine hinreichend belastbaren Daten vor, die das Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren beschreiben. Eine belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab ist aus den genannten Gründen nicht möglich.

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

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

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

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.

- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofils oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Es wird aufgrund des sehr hohen therapeutischen Bedarfs und der fehlenden zugelassenen Alternativen in dieser Indikation, des patientenrelevanten Zusatznutzens und aufgrund des als behandelbar einzustufenden Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patienten aus diesen Gründen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für bisherige in der Praxis verwendete Substanzen oder den Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

In der Fachinformation von Nivolumab ist als Kontraindikation lediglich „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile“ angegeben. [1] Es wird aber davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab konnten bislang innerhalb der Zulassungsstudie ATTRACTION-3 für die Indikation Ösophaguskarzinom gewonnen werden. In der Studie brachen 13,9 % der Patienten unter Nivolumab die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab (siehe Modul 4L, Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Die Gesamtrate der Therapieabbrüche lag bei 92,3 %, wobei der häufigste Grund für das Beenden der Therapie die Krankheitsprogression oder eine Verschlechterung der Symptomatik war. [3]

Versorgungssituation mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Die Evidenz für Behandlungsoptionen für Patienten, welche nach vorangegangener fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie ein Rezidiv oder Progress erleiden oder für Patienten, die sich allgemein in einer Zweitlinientherapie befinden, ist limitiert: Laut der deutschen S3-Leitlinie kann bei gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinientherapie erwogen werden und die Autoren benennen dabei explizit bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie, wie Taxane (Paclitaxel, Docetaxel), Irinotecan und Mitomycin. Erst genannte Wirkstoffe sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Mitomycin besitzt als einziger Wirkstoff eine breite Zulassung im Anwendungsgebiet („fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom“), spielt jedoch in der Versorgungsrealität keine Rolle. [8, 23] Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), die *European Society for Medical Oncology* (ESMO)-Guideline sowie die US-amerikanischen *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)-Guidelines bestätigen die Ausführungen der S3 Leitlinie und nennen BSC als weitere Option. [8, 24-27] Die Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms stellt somit eine erhebliche Herausforderung dar, welche lediglich ein individuelles Vorgehen zulässt.

Eine im Auftrag von BMS durchgeführte retrospektive, nicht-interventionelle Studie (Review von Patientenakten) unter 660 Ärzten aus 11 Ländern (USA, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Kanada, Japan, Südkorea, China und Taiwan) schloss weltweit 1.809 Patienten in Erstlinientherapie (inkl. BSC als mögliche erste Linie [1L]) und 622 Patienten in Zweitlinientherapie (inkl. BSC als zweite Linie [2L]) ein. Aus Deutschland waren spezifisch 78 Patienten mit Plattenepithelhistologie in Erstlinientherapie respektive 25 Patienten mit Plattenepithelhistologie in Zweitlinientherapie eingeschlossen. Basierend auf diesen Auswertungen erhielten 73 % der Patienten in Deutschland mit vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Erstlinienkombinationstherapie in der 2L eine systemische Therapie und lediglich 27 % ausschließlich BSC. Dabei bekam die Mehrheit der Patienten mit systemischer antineoplastischer Zweitlinientherapie eine Taxanmonotherapie (45 %). Die Verteilung zwischen Paclitaxel und Docetaxel war dabei wie folgt: 36,0 % der Patienten erhielten Paclitaxel und 9,0 % der Patienten erhielten Docetaxel. Die übrigen Patienten erhielten Taxan-basierte Kombinationstherapien (18 %), Irinotecan-basierte Kombinationstherapien (9 % der Patienten) oder andere systemische, antineoplastische Therapien (27 % der Patienten). Der zugelassene Wirkstoff Mitomycin sowie die in den Leitlinien aufgeführte Irinotecan-Monotherapie werden in der deutschen Versorgungsrealität dabei nicht eingesetzt (0 % der Patienten). [23, 28]

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Nivolumab findet sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich statt.

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

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz von Nivolumab beim Ösophaguskarzinom ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab derzeit nicht möglich. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) geht jedoch davon aus, dass eine Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet künftig Nivolumab erhalten wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen und der Angaben im Studienbericht der Studie ATTRACTION-3 ermittelt worden.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Suche in der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2020) ermittelt. Der resultierende AVP ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert. Den Kosten pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2020 in Höhe von 16 % zugrunde

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen. Die Kosten für die Prämedikation wurden ebenfalls durch eine Suche in der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2020) ermittelt.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 11.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 03.12.2020]. 2020.

2. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml [online]. Stand: 04.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.

3. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. CSR ONO-4538 Phase III Study, a multicenter, randomized, open-label study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based drugs [online]. Stand: 12.03.2019. 2019.

4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Studiensusuche zu Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan beim Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie in 2L. 2020.

5. onkovis GmbH. Fachinformation: Paclitaxel onkovis 6 mg/ml [online]. Stand: 01.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.

6. onkovis GmbH. Fachinformation: Irinotecan onkovis 20 mg/ml [online]. Stand: 09.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 17.09.2020]. 2019.

7. Burkart, C., Bokemeyer, C., Klump, B., Pereira, P., Teichmann, R. et al. A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. *Anticancer research* 2007; 27(4c): 2845-8.

8. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 2.0 [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 [online]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> [Zugriff: 17.06.2020]. 2017.

10. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. Stand: 02.08.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 25.03.2020]. 2018.
11. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
12. Fuchs, C. S., Moore, M. R., Harker, G., Villa, L., Rinaldi, D. et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003; 21(5): 807-14.
13. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu OPDIVO® (40 mg und 100 mg), Docetaxel (160 mg), Paclitaxel (30 mg und 100 mg), Irinotecan (40 mg, 100 mg und 300 mg), Dimetindenmaleat (1 mg/ml), Dexamethason (20 mg) und Ranitidin (50 mg) [online]. Stand: 01.09.2020 [Zugriff: 01.09.2020]. 2020.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung) [online]. Stand: 15.08.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2020]. 2019.
15. TAD Pharma GmbH. Fachinformation: Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten, Dexamethason TAD® 40 mg Tabeletten [online]. Stand: 07.2019. URL: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/70e0d11a-1d7d-4b6a-8ae3-60c04dcab328.pdf> [Zugriff: 20.09.2020]. 2019.
16. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation: Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml [online]. Stand: 02.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 20.09.2020]. 2018.
17. Hexal AG. Fachinformation Ranitic® injekt [online]. Stand: 08.2015. URL: <https://www.hexal.de> [Zugriff: 20.09.2020]. 2015.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-R): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung) [online]. Stand: 21.02.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3682/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2020]. 2019.
19. GKV-Spitzenverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) gültig ab 01.10.2009 [online]. Stand: 01.10.2009. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf [Zugriff: 25.03.2020]. 2009.
20. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. Stand: 15.08.2020. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200815_Anlage_3_i.d.F._12.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.
21. GKV-Spitzenverband. 12. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 [online]. Stand: 15.08.2020. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200815_12.Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.
22. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Berechnung der Jahrestherapiekosten - Indikationsgebiet: Nicht resezierbares fortgeschrittenes, rezidiertes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. Stand: 01.09.2020. 2020.
23. Kantar Health. GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. Final Report. Germany. Study Report v1.0. Stand: 02.03.2020. 2020.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.

25. Lordick, F., Mariette, C., Haustermans, K., Obermannová, R., Arnold, D. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v50-v57.

26. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2020 [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 16.09.2020]. 2020.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf [Zugriff: 01.03.2019]. 2016.

28. Kantar Health. Sonderauswertung zum Report Germany: GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. 2019.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1) je nach Indikation, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Nivolumab-Monotherapie

Indikation*	Empfohlene Dosis und Infusionszeit
Melanom (Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms oder adjuvante Behandlung) Nierenzellkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Klassisches Hodgkin-Lymphom Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs Urothelkarzinom Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
*Gemäß der Monotherapie-Indikation in Abschnitt 4.1.	

[...]

Dauer der Behandlung

[...]

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

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

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 4 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 4: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab ^a	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Tabelle 4: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4 Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^c
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

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

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

- ^b Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.
- ^c Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.

OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

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

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

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

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

Die Daten von Patienten mit SCCHN, adjuvanter Behandlung des Melanoms und Erstlinientherapie des RCC ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

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

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

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

[...]

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen Kombinationstherapie-Komponenten. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

[...]

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

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

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

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

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

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine

Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn

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

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

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

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

Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um

sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

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

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

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

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

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden. Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde mit Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Infusionsreaktionen

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Der Großteil der klinischen Daten, welche für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zur Verfügung stehen, sind von Patienten asiatischer Herkunft (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , mit symptomatischen oder behandlungsbedürftigen Hirnmetastasen, Patienten mit offensichtlicher Tumorinvasion in angrenzende Organe des Ösophagus (z. B. in die Aorta oder den Respirationstrakt), mit aktiver Autoimmunerkrankung oder mit Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von den klinischen Studien des OSCC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht und nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im Einzelfall angewendet werden.

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit OSCC beginnen. Eine höhere Anzahl an Todesfällen innerhalb der ersten 2,5 Monate nach Randomisierung wurde bei Patienten beobachtet, die mit Nivolumab behandelt wurden, verglichen mit den mit Chemotherapie behandelten Patienten. Es konnten keine spezifischen Faktoren im Zusammenhang mit den frühen Todesfällen identifiziert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

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

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten

angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

4.9 Überdosierung

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

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80 (E433)

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)

Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach dem Öffnen

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

Nach der Zubereitung der Infusion

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

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur

Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

Nivolumab-Monotherapie

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

[...]

Zubereitung der Infusion

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

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

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

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

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

SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die

Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.

- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

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

Anwendung

Die OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung.

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

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

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

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

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“ [1]

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.

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

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

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 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.“ [2]

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Die Behandlung mit OPDIVO kann das Risiko erhöhen für:
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
 - Immunvermittelte Endokrinopathien
 - Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
 - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des OPDIVO-verschreibenden Arztes

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde. [3] Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab [2]:

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss das Addendum zum abschließenden Studienbericht für die Studie CA209205 vorlegen, in welchem die OS-Daten und Daten zum Ablaufplan des Medikationsabbruchs der Kohorte C berichtet werden.	30. Juni 2021
2. Der Zulassungsinhaber muss die finalen Daten zum Gesamtüberleben (OS) für die Studie CA209238 vorlegen: Eine randomisierte, doppel-blinde Phase-III-Studie mit OPDIVO versus Yervoy bei Patienten, die eine komplette Resektion des Melanoms im Stadium IIIb/c oder Stadium IV erhalten haben.	4Q2020
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.	30. September 2021

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte die EMA die Version 16.2 des RMP.

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [4]:

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

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität, Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) sowie Graft-versus-host disease (GvHD) nach allogener HSZT genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Patienten aufgeführt, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben.

Dabei blieben die Sicherheitsbedenken im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Komplikationen bei allogenen HSZT nach Nivolumab-Therapie bei cHL	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Risiko einer GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5	Keine

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
cHL = klassisches Hodgkin-Lymphom; GvHD = Graft-versus-host disease; HSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation		

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

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

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

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

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

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der zu dem zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für das fortgeschrittene Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie finale Assessment Report vom 15. Oktober 2020. [4] Des Weiteren wurde die Patientenkarte herangezogen. [3]

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 11.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 03.12.2020]. 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Product Information OPDIVO. 2020.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®; Patientenkarte; Version 12.0; Stand: Mai 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2020.
4. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. OPDIVO. 15 October 2020. EMA/CHMP/507228/2020. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080. 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 3-32 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 3-32 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 3-32: 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)
	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	<p>„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1, 2 und 3) verabreicht.“ (S. 2, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: 11.2020. [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, 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 3-32 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2020/3 Quartal verwendet. [2]

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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 11.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 03.12.2020]. 2020.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2020 [online]. Stand: 07.07.2020. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2020.pdf [Zugriff: 21.09.2020]. 2020.