

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 P

*Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit
Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen
Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach
vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie*

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

Stand: 24.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithel- oder Adenokarzinoms	13
Tabelle 3-2: UICC-TNM-Klassifikation – Ösophaguskarzinom, ICD-10 C15	14
Tabelle 3-3: Klinische Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms nach UICC	15
Tabelle 3-4: UICC-TNM Klassifikation – Magenkarzinom, ICD-10 C16	16
Tabelle 3-5: Klinische Stadieneinteilung des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) nach UICC....	16
Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms für die Jahre 2013 bis 2020..	22
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Magenkarzinoms für die Jahre 2013 bis 2020	23
Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms für die Jahre 2021 bis 2026	27
Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Magenkarzinoms für die Jahre 2021 bis 2026	29
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15), die eine neoadjuvante Chemoradiotherapie und Resektion erhalten	33
Tabelle 3-12: Anteil der Patienten mit pathologischer Resterkrankung (non-pCR).....	34
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	35
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	49
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	54
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	55
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten	81

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind..... 84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der pathologischen Resterkrankung (ohne: blau; mit: rot)	19
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für das Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) in Deutschland, 2015–2016	24
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für das Magenkarzinom (ICD-10 C16) in Deutschland, 2015–2016	24
Abbildung 3-4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15), nach Geschlecht, in Deutschland 2015–2016.....	25
Abbildung 3-5: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei Magenkarzinom (ICD-10 C16), nach Geschlecht, in Deutschland 2015–2016.....	25
Abbildung 3-6: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction)
AM-Nutzen-V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (classical Hodgkin Lymphoma)
CT	Computertomographie
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DUCA	Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJC	Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit (Gastroesophageal Reflux Disease)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinisches Krebsregister

Abkürzung	Bedeutung
Max	Maximum
Min	Minimum
N	Anzahl der Patienten
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Database
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
non-pCR	Pathologische Resterkrankung (non pathological Complete Response)
PALGA	Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
pCR	Pathologische Komplettremission (pathological Complete Response)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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 adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet lautet „beobachtendes Abwarten“ (2).

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).

Zur Frage der ZVT fanden zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, wobei sich die zweite Beratung auf das angepasste, finale Anwendungsgebiet bezieht (am 10. Dezember 2020 (Vorgangsnummer 2020-B-307) (3) und am 09. Juni 2021 (2021-B-099) (2)).

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben eine pathologische Resterkrankung, d.h. trotz initialer multimodaler Therapie befinden sich im Resektat noch Primärtumor (ypT+) und/oder Lymphknotenmetastasen (ypN+). Diese Patienten haben somit keine pathologische Komplettremission (pathological Complete Response, pCR; ypT0N0) und folglich ein erhöhtes Rezidivrisiko (4).

Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine Zulassung oder Empfehlung für eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Die Leitlinienempfehlungen beschränken sich daher auf beobachtendes Abwarten im Rahmen der Tumornachsorge mit dem Ziel, u.a. auftretende Rezidive frühzeitig zu erkennen (2).

Daher hat der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs „beobachtendes Abwarten“ als ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt (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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen in Abschnitt 3.1.2 wurden der finalen Niederschrift des G-BA zu den beiden Beratungsgesprächen (Beratungsanforderung 2020-B-307 und 2021-B-099) entnommen.

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. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021. 2021. Available from: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-099, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-307, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab. 2021.
4. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, G Amlashi F et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2017; 123(21):4106–13.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab bezieht sich auf die adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (1).

Als Ösophaguskarzinome werden alle malignen epithelialen Tumore der Speiseröhre bezeichnet. Davon abzugrenzen, aber ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst, sind Karzinome des gastroösophagealen Übergangs. Da hinsichtlich Diagnostik und Therapie der Karzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs breite Überschneidungen bestehen, werden diese im Folgenden gemeinsam beschrieben und nur relevante Unterschiede separat dargestellt.

Grundlagen der Erkrankung

Karzinome des Ösophagus (ICD-10 C15) sind eine maligne Tumorerkrankung, die von der Schleimhaut ausgeht. Im Jahr 2017 erkrankten in Deutschland 5.436 Männer und 1.587 Frauen neu an einem Ösophaguskarzinom (siehe Abschnitt 3.2.3). Für das Jahr 2020 wurden insgesamt 7.900 Neuerkrankungen prognostiziert. Dabei erkrankten Männer drei- bis viermal häufiger als Frauen und mit 67 Jahren im Mittel vier Jahre früher als Frauen (2).

Neuerkrankungen an einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs sind in der Berichterstattung in den Neuerkrankungen des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) enthalten. Im Jahr 2017 erkrankten in Deutschland 9.458 Männer und 6.034 Frauen neu an einem Magenkarzinom. Davon war in 37 % der Fälle bei Männern und in 17 % der Fälle bei Frauen der gastroösophageale Übergang betroffen (siehe Abschnitt 3.2.3). Somit erkrankten 3.499 Männer und 1026 Frauen neu an einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs. Für das Jahr 2020 wurden insgesamt etwa 4.210 Neuerkrankungen prognostiziert. Das Erkrankungsalter liegt beim Magenkarzinom mit 72 Jahren bei Männern im Mittel vier Jahre früher als bei Frauen (2).

Histologisch werden Plattenepithel- und Adenokarzinome unterschieden. In Deutschland sind ca. 50 % der Ösophaguskarzinome Plattenepithelkarzinome. Der Anteil der Adenokarzinome ist in den letzten Jahren auf über 40 % angestiegen, mit steigender Tendenz. Der Anteil von Patienten mit anderen Morphologien ist sehr gering (2). Plattenepithelkarzinome finden ihren

Ursprung in den Epithelien der Schleimhaut des Ösophagus und treten vorwiegend im oberen und mittleren Teil des Ösophagus auf. Adenokarzinome, deren Entstehungsort im Drüsengewebe der Speiseröhre liegt, treten fast ausschließlich im unteren Teil des Ösophagus und am Übergang zum Magen auf (2).

Ursache

Die genaue Ursache ist ungeklärt, allerdings sind eine Reihe von Risikofaktoren nachweislich mit der Entstehung eines Karzinoms des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs assoziiert. Diese unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Histologie und Lokalisation (Tabelle 3-1).

Für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen sind in den meisten Fällen exogene Einflüsse verantwortlich. Zu den gesicherten Risikofaktoren zählen Alkohol- und Nikotinkonsum, für die sich ein dosisabhängiger Zusammenhang zeigt. Alkoholkonsum steigert das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, um das 2- bis 5-fache. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol und Rauchen wirkt synergistisch. Das Risiko steigt auf das 10- bis 24-fache bei gleichzeitigem Alkohol- und Nikotinkonsum im Vergleich zu abstinenten Nichtrauchern (3). Darüber hinaus können auch mechanische Schädigungen, z.B. eine Strahlentherapie oder Achalasie das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms erhöhen (4, 5).

Auch für Adenokarzinome ist Rauchen ein etablierter Risikofaktor, wenn auch der Einfluss nicht so deutlich ist wie für das Plattenepithelkarzinom. Häufiger geht dem Adenokarzinom eine langjährige gastroösophageale Refluxkrankheit (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD) voraus. Patienten mit rezidivierenden Refluxbeschwerden haben ein 7,7-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms im distalen Ösophagus (6). Zudem scheint es einen kausalen Zusammenhang zwischen der starken Zunahme von Adipositas und dem Inzidenzanstieg von Adenokarzinomen in den USA und Europa zu geben. Achalasie ist ein weiterer Risikofaktor (2, 7).

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 eine Chemoradiotherapie und weisen nach der Resektion eine pathologische Resterkrankung auf. 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 (7, 8).

Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithel- oder Adenokarzinoms

Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinome
<ul style="list-style-type: none"> • Rauchen und Alkohol, dosisabhängig • Männliches Geschlecht • Tylosis: autosomal-dominante Dys-/Hyperkeratose der Füße und Hände • Achalasie • Stenosen nach Verätzung mit Laugen oder Säuren • Frühere Bestrahlung im Hals-/Thoraxbereich (dosisabhängig) • Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals Bereich oder der Lunge 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) • Barrett-Ösophagus • Rauchen • Adipositas • Achalasie • Stenosen nach Verätzung mit Säuren oder Laugen
Quelle: 5, 7, 8	

Diagnosestellung und Klassifikation

Bei Patienten mit einer entsprechenden Symptomatik, wie einer neu aufgetretenen Dysphagie, gastrointestinaler Blutung, rezidivierender Aspiration, rezidivierendem Erbrechen, Dyspepsie, Gewichtsverlust und/oder Inappetenz soll die Ursache der Symptome durch eine frühzeitige Endoskopie abgeklärt werden. Dabei sollen Biopsien aus allen suspekten Läsionen entnommen und histologisch untersucht werden (7).

Bei Risikopatienten für ein Ösophaguskarzinom kann die Detektion von Dysplasien und Frühkarzinomen durch den Einsatz einer Chromoendoskopie oder durch Computer-gestützte digitale Verfahren verbessert werden (7).

Die erweiterte Diagnostik dient der Beurteilung des klinischen Krankheitsstadiums (cT-, cN-, cM-) sowie weiterer die Therapieplanung bestimmender Faktoren, wie die Lage des Tumors zu den benachbarten Strukturen, der Ernährungsstatus, wichtige Organfunktionen und die Komorbiditäten des Patienten. Sie umfasst die Kombination verschiedener Verfahren, 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. Zum Ausschluss von Lebermetastasen soll eine B-Bild Sonographie durchgeführt werden (7).

Die Leitlinien empfehlen die histologische Klassifikation und die Stadieneinteilung der Magen- und Ösophaguskarzinome nach der jeweils aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und der Tumor Nodus Metastasen (TNM)-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) (4, 7–9). Entsprechend der TNM-Klassifikation (aktuelle 8. Auflage) der UICC werden Ösophaguskarzinome nach folgenden anatomischen Unterbezirken unterteilt (7, 8): Zervikaler Ösophagus (ICD-10 C15.0); oberer thorakaler Abschnitt des intrathorakalen Ösophagus (C15.3); mittlerer thorakaler Abschnitt des

intrathorakalen Ösophagus (C15.4); unterer thorakaler Abschnitt des intrathorakalen Ösophagus (C15.5) (7). Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (C16.0: Kardia) zählen laut ICD-10-Klassifikation zu den Magenkarzinomen (ICD-10-Code C16) (10).

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction, AEG) können zusätzlich nach ihrer Lage in drei Typen nach Siewert unterschieden werden:

- Typ I: Adenokarzinom des distalen Ösophagus (C15.5)
- Typ II: Adenokarzinom der Kardia (C16.0)
- Typ III: Adenokarzinom des subkardialen Magens (C16.0)

Typ I der AEG zählt lt. ICD-10 zu den Ösophaguskarzinomen und die Typen II und III zu den Magenkarzinomen. Gemäß TNM-Klassifikation werden die Typen I und II wie Ösophaguskarzinome und Typ III wie Magenkarzinome klassifiziert (7, 11).

Die TNM-Kriterien und die klinische Stadieneinteilung sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-2, Tabelle 3-3) dargestellt.

Tabelle 3-2: UICC-TNM-Klassifikation – Ösophaguskarzinom, ICD-10 C15

Klassifikation	Beschreibung
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert 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

Klassifikation	Beschreibung
M = Fernmetastasen; N = Regionäre Lymphknoten; T = Primärtumor; UICC = Union Internationale Contre le Cancer.	
Quelle: 7	

Tabelle 3-3: Klinische Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms nach UICC

Stadium	T	N	M
Plattenepithelkarzinome			
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	M0
IVA	T4a, T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Adenokarzinome			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
IVA	T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1
M = Fernmetastasen; N = Regionale Lymphknoten; T = Primärtumor; UICC = Union Internationale Contre le Cancer.			
Quelle: 7			

Tabelle 3-4: UICC-TNM Klassifikation – Magenkarzinom, ICD-10 C16

Klassifikation	Beschreibung
T	Primärtumor
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M = Fernmetastasen; N = Regionäre Lymphknoten; T = Primärtumor; UICC = Union Internationale Contre le Cancer.	
Quelle: 4	

Tabelle 3-5: Klinische Stadieneinteilung des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) nach UICC

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0/1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0

Stadium	T	N	M
IIIC	T4b T4a	N2/3 N3	M0 M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

M = Fernmetastasen; N = Regionale Lymphknoten; T = Primärtumor; UICC = Union Internationale Contre le Cancer.
Quelle: 9

Krankheitsverlauf und Prognose

Im Frühstadium sind sowohl Ösophaguskarzinome als auch Karzinome des gastroösophagealen Übergangs symptomlos. Frühsymptome sind meist diskret und unspezifisch. Klinisch relevante Symptome entwickeln sich in der Regel erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Zu den Erstsymptomen gehören unter anderem eine progrediente Dysphagie und Odynophagie, Gewichtsverlust, Heiserkeit und Husten. Zudem zählen Übelkeit und rezidivierendes Erbrechen, ein frühes Sättigungsgefühl sowie thorakale Schmerzen und gastrointestinale Blutungen zu den Symptomen (7, 8).

Durch den größtenteils fehlenden Serosüberzug der Speiseröhre kommt es rasch zur Infiltration von Nachbarstrukturen sowie zur frühen lymphogenen Metastasierung. Die ebenso frühe hämatogene Metastasierung führt u.a. zu Leber-, Lungen-, Knochen-, Hirn- und Nebennierenmetastasen (12).

Aufgrund der fehlenden Symptomatik wird nur jedes dritte Ösophaguskarzinom in einem frühen Stadium (I oder II) diagnostiziert (2). Bei 40-44 % der Patienten liegt bei Diagnose bereits ein Stadium III, bei 24-29 % der Patienten ein Stadium IV vor. Fast alle Patienten (90 %) zeigen zum Diagnosezeitpunkt Symptome. Bei etwa einem Drittel der Fälle ist die Erkrankung bei Diagnosestellung bereits metastasiert (2). Aufgrund der frühen lymphogenen Metastasierung und späten Symptomatik sind die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose vor allem aufgrund der zunehmenden Dysphagie bis hin zur Aphagie meist in einem schlechten Allgemeinzustand. Eine schwere Mangelernährung ist besonders beim Plattenepithelkarzinom häufig. Zudem liegen aufgrund des Lebensstils oftmals Komorbiditäten mit potentiellen kardiovaskulären, pulmonalen oder hepatischen Einschränkungen, die eine Therapie deutlich erschweren und zur funktionellen Inoperabilität führen können, vor (8).

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist für Plattenepithel- wie für Adenokarzinome gleichermaßen schlecht (13). Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 22-24 % und 10-Jahres-Überlebensrate von 17-21 % über alle Tumorstadien hinweg gehört das Ösophaguskarzinom zu den Krebserkrankungen mit einer sehr ungünstigen Prognose (2).

Prognostische Faktoren können nach tumor-, patienten- und behandlungsabhängigen Faktoren eingeteilt werden. Zu den tumorabhängigen prognostischen Faktoren gehören der histologische Typ, das klinische Stadium nach dem TNM-System, die Lokalisation, das Tumorgrading und eine mögliche Lymphgefäß- / Veneninvasion des Tumors. Aufgrund der frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung ist die Prognose schlecht. Als patientenabhängige

Prognosefaktoren gelten die Compliance sowie 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 (8). Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie war das ypTNM-Stadium (pathologisches Stadium während oder nach initialer multimodaler Therapie) der beste Prädiktor für das Überleben (7).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie in adjuvanter Behandlung (1).

Die Patienten im Anwendungsgebiet haben zuerst eine neoadjuvante Chemoradiotherapie erhalten. Dann wurde ihr Karzinom reseziert und dabei eine pathologische Resterkrankung festgestellt.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus richtet sich die Therapiestruktur nach sowohl tumor- als auch patientenspezifischen Faktoren (7). Die Behandlungsempfehlungen der S3-Leitlinie stimmen mit den Empfehlungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zum Ösophaguskarzinom, Karzinom des gastroösophagealen Übergangs und des Magens überein (8, 9).

Für alle nicht metastasierten, resektablen Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome stellt die chirurgische Resektion die Standardtherapie dar. Ziel ist die vollständige Entfernung (R0-Resektion) des Tumors und der regionären Lymphknoten. Die R0-Resektion erfolgt mit kurativer Intention. Dem entgegen steht die palliative Behandlung bei \geq R1-Resektionen. Insbesondere aufgrund der expliziten Indikation von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung „wird davon ausgegangen, dass Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind“ (14).

Bzgl. einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie wird in den deutschen Leitlinien Folgendes empfohlen: Bei resektablem Tumor kann bei der Kategorie cT2 und soll ab der Kategorie cT3 eine neoadjuvante Chemoradiotherapie erfolgen (7, 8). Laut S3-Leitlinie wird hinsichtlich Kategorie cT2 nach Histologie unterschieden. Bei Plattenepithelkarzinom kann eine neoadjuvante Chemoradiotherapie durchgeführt werden. Bzgl. Adenokarzinom der Kategorie cT2 erläutert die S3-Leitlinie, dass das Stadium in der initialen Diagnose häufig unterschätzt wird. In dieser Situation sind vier Vorgehensweisen möglich. Gemäß einer davon, dem aggressiven Ansatz, werden auch T2N0-Patienten mit einer präoperativen Therapie behandelt (7). Laut DGHO-Leitlinie wird bei Tumoren der Kategorie cT2 unabhängig von der Tumorphistologie ebenfalls die neoadjuvante Chemoradiotherapie als Therapieoption genannt (8).

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (60,0 - 87,7 %) ist nach der neoadjuvanten Chemoradiotherapie eine pathologische Resterkrankung nachweisbar (15–18). Dabei haben Patienten mit pathologischer Resterkrankung ein statistisch signifikant geringeres rezidivfreies Überleben als Patienten ohne pathologische Resterkrankung (16): Das geschätzte mediane rezidivfreie Überleben bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren (bzw. bis zum Tod) betrug bei Patienten mit pathologischer Resterkrankung nur 26,1 Monate vs. 70,8 Monate bei Patienten ohne pathologische Resterkrankung (16). So trat in dieser Nachbeobachtungszeit bei jedem dritten Patienten mit pathologischer Resterkrankung (34 %) ein Rezidiv auf (16). Ein Rezidiv, also das Wiederauftreten der Erkrankung nach einem kurativen Behandlungsansatz, ist als Scheitern des Heilungsversuches zu verstehen. Dieses spiegelt sich in einem statistisch signifikant schlechteren Gesamtüberleben bei Patienten mit pathologischer Resterkrankung gegenüber Patienten ohne diese wider (siehe Abbildung 3-1) (15, 16). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit pathologischer Resterkrankung betrug nur 38 % (geschätzt nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten) (15) bzw. 41 % (16) vs. 62 % (15) bzw. 52 % (16) bei Patienten ohne pathologische Resterkrankung. Zudem war das mediane Überleben bei Patienten mit pathologischer Resterkrankung mit 35,9 Monaten nur halb so lang wie bei Patienten ohne pathologische Resterkrankung (71,3 Monate) (16).

Zusammenfassend haben Patienten im Anwendungsgebiet trotz eines kurativen Behandlungsansatzes eine schlechte Prognose, die sich in Abhängigkeit von der Tumorbiologie, der Tumorlokalisation und dem Umfang der Resterkrankung weiter reduzieren kann.

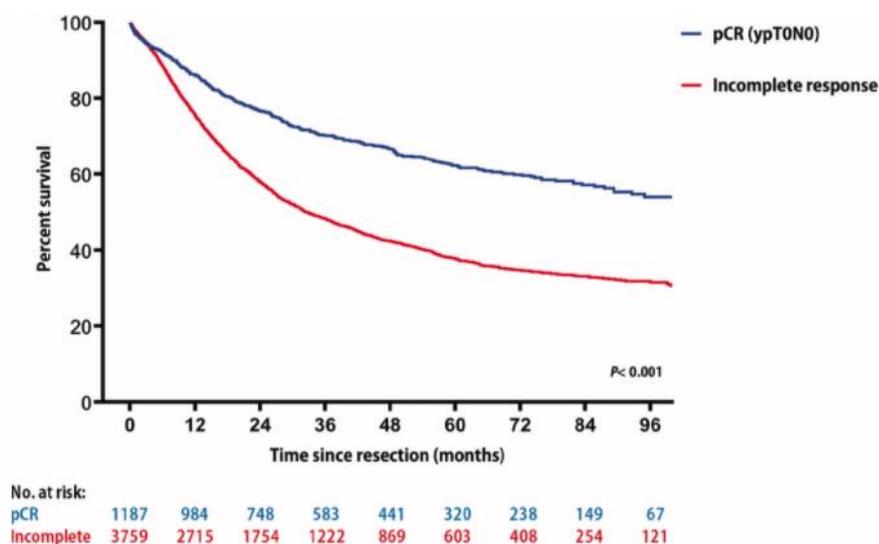


Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der pathologischen Resterkrankung (ohne: blau; mit: rot)

pCR = pathologische Komplettremission.

Quelle: 15

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.

Derzeitige Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Patienten im Anwendungsgebiet haben eine schlechte Prognose und für diese Patienten gibt es derzeit außer Nivolumab keine Therapieoptionen. Neben wirksamen, zugelassenen Wirkstoffen fehlten vor allem klinische Studien, in denen der Vorteil einer adjuvanten Therapie nachgewiesen werden konnte. Die Leitlinienempfehlungen beschränken sich daher auf beobachtendes Abwarten im Rahmen der Tumornachsorge mit dem Ziel, auftretende Rezidive frühzeitig zu erkennen. Gemäß einer Studie des MD Anderson Cancer Center tritt bei jedem dritten Patienten mit pathologischer Resterkrankung (34 %) ein Rezidiv auf (16). Rezidive kennzeichnen das Scheitern des Heilungsversuches und machen den Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie erforderlich. Aktuelle Daten aus dem niederländischen Versorgungsalltag zeigen eine geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von nur 38 % bei Patienten mit pathologischer Resterkrankung (15).

Aus diesem Grund besteht ein dringender therapeutischer Bedarf nach einer Therapiestrategie für die adjuvante Behandlung von Patienten mit resezierten Karzinomen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie. Das Ziel einer medikamentösen adjuvanten Therapie ist, das Risiko eines Rezidivs zu verringern und damit die Prognose der Patienten im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu verbessern und die Lebensqualität zu erhalten.

Stellenwert von Nivolumab und dessen Deckung des therapeutischen Bedarfs

Mit Nivolumab wurde erstmals ein Arzneimittel explizit zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie zugelassen (siehe Modul 2 für die Erläuterung des Wirkprinzips).

Mit Nivolumab steht eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Behandlung dieser Patienten zur Verfügung, die das Auftreten von Rezidiven verhindert, das krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS) verlängert und die Lebensqualität erhält (siehe Modul 4): So reduzierte Nivolumab in der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie CA209-577 statistisch signifikant das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod (DFS-Ereignis) um 31 % gegenüber Placebo, das beobachtendem Abwarten entspricht (HR = 0,69 (95 %-KI: 0,56; 0,85)). Darüber hinaus zeigte sich in dieser Studie für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-E um 9,5 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und Placebo (HR = 1,19 (95 %-KI: 0,86; 1,64)). Damit deckt Nivolumab den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet.

Aus diesem Grund wird der Einsatz von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von diesen Patienten bereits in der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen (19). Auch die DGHO-Leitlinie hebt die ersten Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-577, trotz fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (April 2021), bereits positiv hervor (8).

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.

Hauptquelle zur Beschreibung von Inzidenz und Prävalenz von Ösophagus- und Magenkarzinomen in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Institut (RKI) mit den aktuellen epidemiologischen Daten (20). Für nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2019 als Ergänzung herangezogen (2).

Inzidenz von Ösophagus- und Magenkarzinomen in Deutschland

Im Jahr 2017 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer mit 5.436 beim Ösophaguskarzinom und 9.458 beim Magenkarzinom deutlich über der Zahl an Neuerkrankungen für Frauen (Ösophaguskarzinom 1.587, Magenkarzinom 6.034). In Summe erkrankten im Jahr 2017 somit 22.515 Personen, darunter 7.023 an Ösophaguskarzinom und 15.492 an Magenkarzinom (20). Für das Jahr 2020 prognostizierte das RKI (2) die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern mit 15.000 (Ösophaguskarzinom 6.100; Magenkarzinom 8.900; darunter 3.293 Neuerkrankungen an Karzinom des gastroösophagealen Übergangs) und bei Frauen mit 7.200 (Ösophaguskarzinom 1.800; Magenkarzinom 5.400, darunter 918 Neuerkrankungen an Karzinom des gastroösophagealen Übergangs); das sind insgesamt 22.200 neu erkrankte Patienten (siehe Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7).

Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms für die Jahre 2013 bis 2020

Jahr	2013	2014	2015	2016	2017	Prognose des RKI für 2020
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Frauen	3,5	3,9	3,9	3,8	3,8	4,3
Männer	12,9	14	14,1	13,5	13,3	15,1
Inzidenz, Fallzahlen						
Frauen	1.461	1.605	1.637	1.604	1.587	1.800
Männer	5.072	5.557	5.671	5.464	5.436	6.100
Gesamt	6.533	7.162	7.308	7.068	7.023	7.900
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Frauen	6,0	6,3	6,6	6,7	6,7	-
Männer	22,6	23,6	24,1	24,3	24,2	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Frauen	2.486	2.590	2.750	2.787	2.809	-
Männer	8.950	9.414	9.775	9.907	9.865	-
Gesamt	11.436	12.004	12.525	12.694	12.674	-
RKI = Robert Koch-Institut Quellen: 2, 20						

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Magenkarzinoms für die Jahre 2013 bis 2020

Jahr	2013	2014	2015	2016	2017	Prognose des RKI für 2020	Prognose bei GEJC (ICD-10 C16.0) für 2020 ⁽¹⁾
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Frauen	15,7	15,1	14,8	13,7	14,4	12,9	2,2
Männer	24,5	24,1	24,7	22,8	23,2	22,1	8,2
Inzidenz, Fallzahlen							
Frauen	6.474	6.241	6.141	5.733	6.034	5.400	918
Männer	9.663	9.584	9.907	9.245	9.458	8.900	3.293
Gesamt	16.137	15.825	16.048	14.978	15.492	14.300	4.211
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Frauen	33,3	32,8	32	30,8	30,1	-	-
Männer	50,9	50,8	50,5	49,7	49,3	-	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen							
Frauen	13.706	13.578	13.346	12.900	12.645	-	-
Männer	20.145	20.239	20.464	20.232	20.147	-	-
Gesamt	33.851	33.817	33.810	33.132	32.792	-	-
(1) Eigene Berechnungen auf Basis des Anteils von 37 % bzw. 17 % der bösartigen Neubildungen des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) bei Männern bzw. Frauen an allen bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) (21)							
GEJC = Karzinom des gastroösophagealen Übergangs; RKI = Robert Koch-Institut.							
Quellen: 2, 20, 21							

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3). Männer erkranken in der Regel etwas früher als Frauen. So lag das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei der Erstdiagnose im Jahr 2016 im Median bei 67 Jahren für das Ösophaguskarzinom bzw. 72 Jahren für das Magenkarzinom, während Frauen im Median mit 71 Jahren an einem Ösophaguskarzinom bzw. 76 Jahren an einem Magenkarzinom erkrankten (2).

Bei Betrachtung der altersstandardisierten Erkrankungsraten (alter Europastandard) für das Ösophaguskarzinom ist in den letzten Jahren trotz Schwankungen insgesamt ein leichter Anstieg sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu beobachten (2). Diese Entwicklung spiegelt sich in der insgesamt zunehmenden Anzahl von Neuerkrankungen bei den Frauen und schwankenden Fallzahlen an Neuerkrankungen bei den Männern wider (2, 20).

Bei Betrachtung der altersstandardisierten Erkrankungsraten (alter Europastandard) für das Magenkarzinom ist in den letzten Jahren ein Rückgang sowohl bei Frauen als auch bei Männern

zu beobachten (2). Dieser Rückgang führte trotz der demografischen Entwicklung zu einer kontinuierlichen Abnahme der Inzidenz (2, 20).

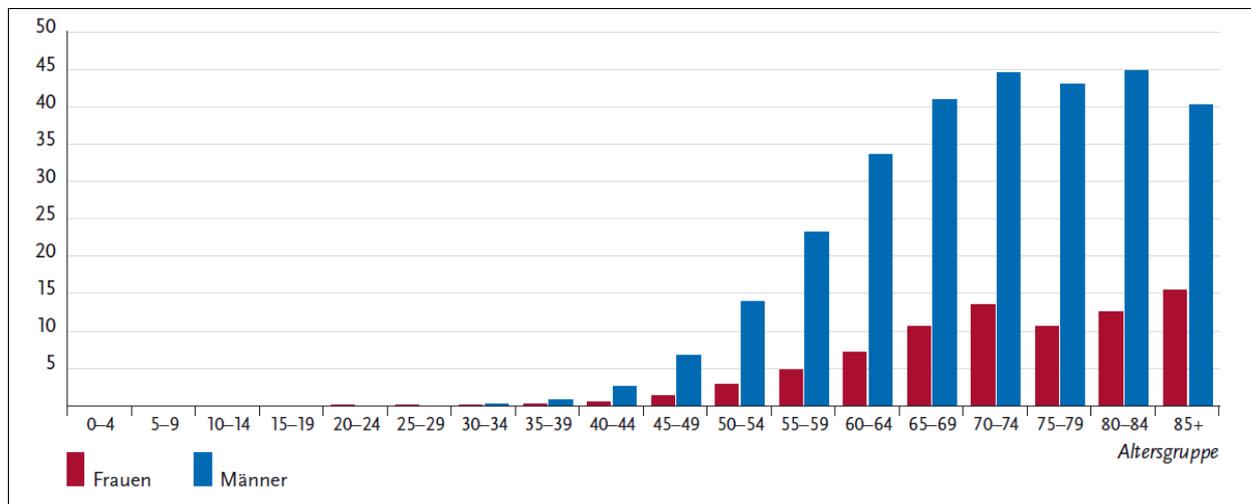


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für das Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) in Deutschland, 2015–2016

Quelle: 2

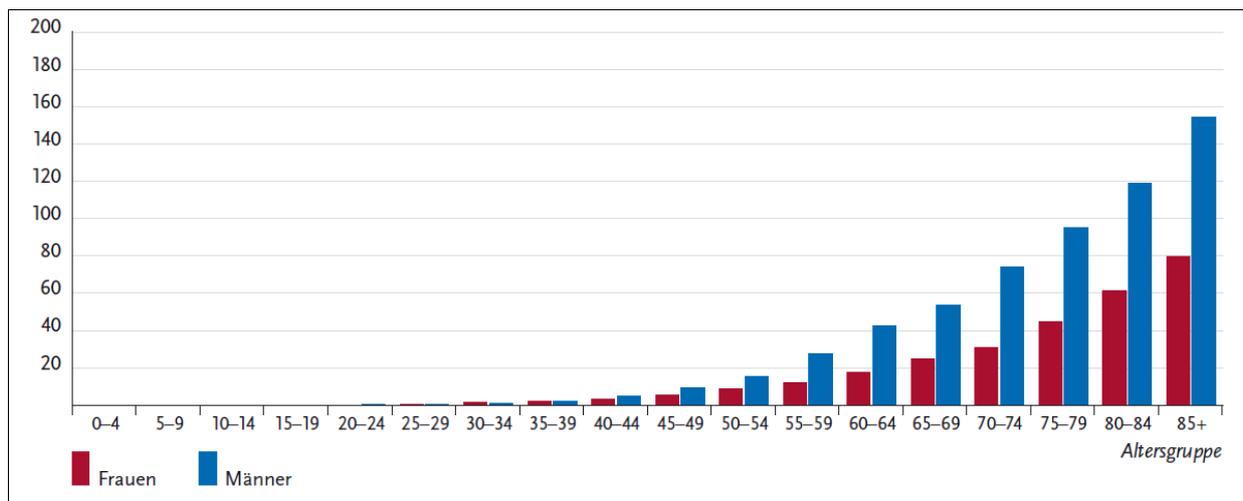


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für das Magenkarzinom (ICD-10 C16) in Deutschland, 2015–2016

Quelle: 2

Überleben von Patienten mit Ösophagus- oder Magenkarzinom in Deutschland

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate beim Ösophaguskarzinom betrug für die Jahre 2015–2016 für Männer 12 % und für Frauen 16 % (Abbildung 3-4). Das Magenkarzinom weist mit einer absoluten 10-Jahres-Überlebensrate von 18 % für Männer und 21 % für Frauen (Abbildung 3-5) eine ebenfalls schlechte Prognose auf (2).

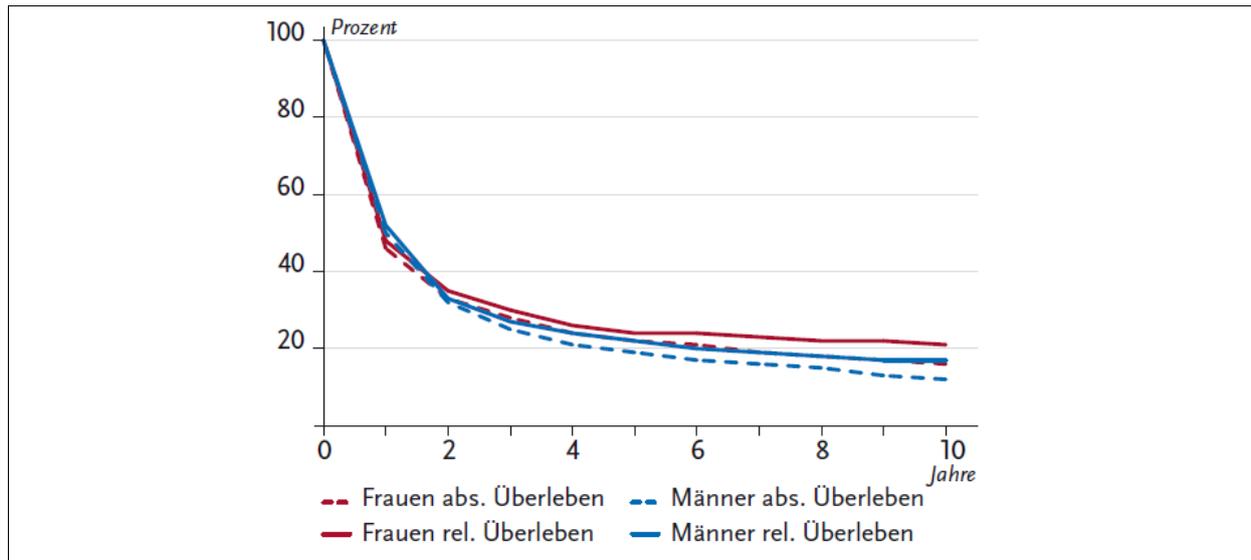


Abbildung 3-4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15), nach Geschlecht, in Deutschland 2015–2016
Quelle: 2

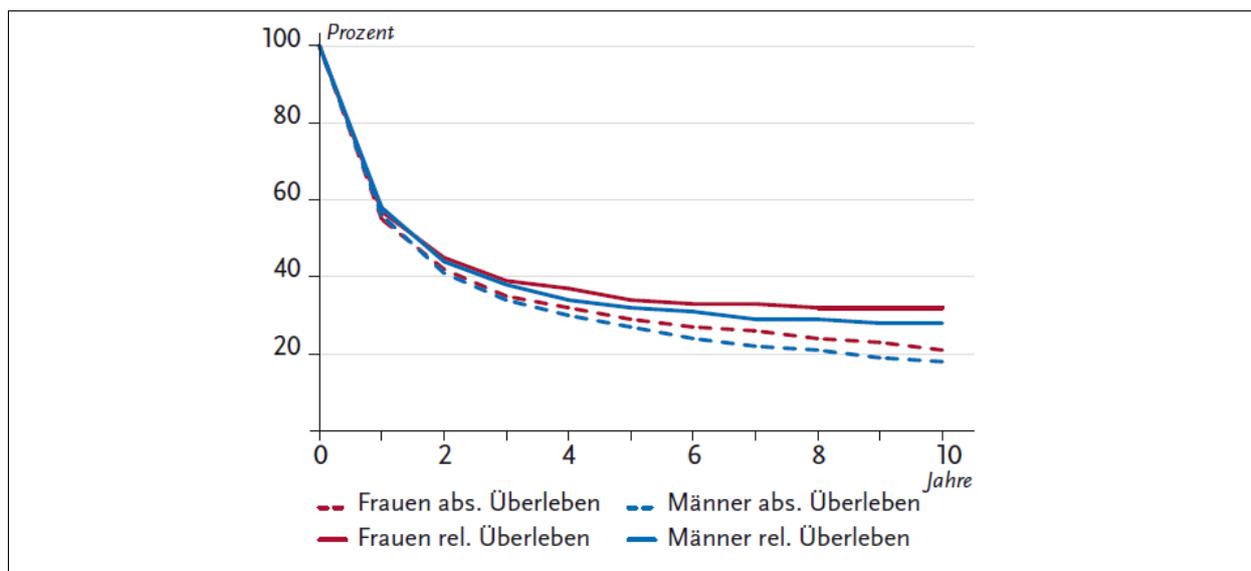


Abbildung 3-5: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei Magenkarzinom (ICD-10 C16), nach Geschlecht, in Deutschland 2015–2016
Quelle: 2

Prävalenz des Ösophagus- und Magenkarzinoms in Deutschland

In Deutschland betrug die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 bei Männern 9.865 für das Ösophaguskarzinom bzw. 20.147 für das Magenkarzinom (darunter 7.454 mit Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer, GEJC)) und bei Frauen 2.809 für das Ösophaguskarzinom bzw. 12.645 für das Magenkarzinom (darunter 2.150 mit GEJC) (20). Die Angaben zu GEJC beruhen auf eigenen Berechnungen basierend auf den 5-

Jahres-Prävalenzen für das Magenkarzinom (20) und den geschlechtsspezifischen Anteilen von GEJC an allen bösartigen Neubildungen des Magens (21).

Insgesamt ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz von 45.466 für das Ösophagus- oder das Magenkarzinom: 12.674 für das Ösophaguskarzinom und 32.792 für das Magenkarzinom (darunter 6.604 für GEJC).

Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an einem Ösophagus- oder Magenkarzinom erkrankt waren. Eine Prognose des RKI für das Jahr 2020 liegt für die 5-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor (2).

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 Prognose der Inzidenz für die Jahre 2021 bis 2026 und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2026 erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Danach wurden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

Für Männer sowie für Frauen wurden die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2005 bis 2017 und 2020 und die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2013 bis 2017 mittels linearer Regressionsgleichungen auf die Jahre 2021 bis 2026 extrapoliert. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten ab dem Jahr 2005 (20) bzw. 2013 verwendet (Tabelle 3-6). Für die rohe Inzidenzrate wurde in die Regressionsgleichung auch die Prognose des RKI für 2020 einbezogen, für die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate lag keine Prognose vor (2). Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate bzw. die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = 0,2074x - 404,33$; ($R^2 = 0,8737$)

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 0,059x - 115,07$; ($R^2 = 0,8054$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer: $y = 0,39x - 762,09$; ($R^2 = 0,7713$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen: $y = 0,18x - 356,24$; ($R^2 = 0,871$)

Die oben genannten Regressionen weisen jeweils ein gutes bis sehr gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf. So werden zwischen rund 77 % und 87 % der Varianz durch die Regressionsgleichung erklärt.

Auf Basis dieser Gleichungen wurden die in Tabelle 3-8 aufgeführten rohen Raten für Frauen und Männer ermittelt. Hierbei stellt die lineare Extrapolation eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2026 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Hierzu wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts herangezogen (22). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-8

Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms für die Jahre 2021 bis 2026

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Frauen	4,2	4,2	4,3	4,3	4,4	4,5
Männer	14,8	15,0	15,2	15,4	15,7	15,9
Inzidenz, Fallzahlen						
Frauen	1.762	1.788	1.814	1.839	1.863	1.886
Männer	6.111	6.204	6.294	6.381	6.466	6.547
Gesamt	7.873	7.992	8.108	8.220	8.328	8.432
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Frauen	7,5	7,7	7,9	8,1	8,3	8,4
Männer	26,1	26,5	26,9	27,3	27,7	28,1
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Frauen	3.186	3.265	3.342	3.418	3.493	3.565
Männer	10.758	10.932	11.101	11.265	11.424	11.577
Gesamt	13.944	14.197	14.444	14.683	14.916	15.142
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf 2, 20, 22.						

Laut der Prognose sind leicht steigende Zahlen jährlicher Neuerkrankungen an Ösophaguskarzinomen sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu erwarten: Von insgesamt 7.873 zu erwartenden Neuerkrankungen im Jahr 2021 auf insgesamt 8.432 zu erwartende Neuerkrankungen im Jahr 2026. Diese leicht steigende Inzidenz spiegelt sich in der Entwicklung der zu erwartenden Zahl lebender Personen zum Ende des angegebenen Jahres, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an einem Ösophaguskarzinom erkrankt waren (5-Jahres-Prävalenz), wider: Auch hier steigt die zu erwartende Zahl der Personen leicht von insgesamt 13.944 im Jahr 2021 auf 15.142 im Jahr 2026 Tabelle 3-8.

Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Magenkarzinoms in Deutschland

Für Männer sowie für Frauen wurden die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2013 bis 2017 und 2020 und die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2013 bis 2017 mittels linearer Regressionsgleichungen auf die Jahre 2021 bis 2026 extrapoliert. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten ab dem Jahr 2013 verwendet Tabelle 3-7. Für die rohe Inzidenzrate wurde in die Regressionsgleichung auch die Prognose des RKI für 2020 einbezogen, für die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate lag keine Prognose vor (2). Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate bzw. die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -0,3643x + 757,98$; ($R^2 = 0,7702$)

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = -0,3784x + 777,18$; ($R^2 = 0,8701$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer: $y = -0,43x + 916,69$; ($R^2 = 0,9282$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen: $y = -0,84x + 1724,4$; ($R^2 = 0,9827$)

Die oben genannten Regressionen weisen jeweils ein gutes bis sehr gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf. So werden zwischen rund 77 % und 98 % der Varianz durch die Regressionsgleichung erklärt.

Auf Basis dieser Gleichungen wurden die in Tabelle 3-9 aufgeführten rohen Raten für Frauen und Männer ermittelt. Hierbei stellt die lineare Extrapolation eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2026 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Hierzu wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts herangezogen (22). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Magenkarzinoms für die Jahre 2021 bis 2026

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Frauen	12,4	12,1	11,7	11,3	10,9	10,5
Männer	21,7	21,4	21,0	20,6	20,3	19,9
Inzidenz, Fallzahlen						
Frauen	5.254	5.098	4.940	4.780	4.617	4.453
Männer	8.957	8.817	8.673	8.525	8.373	8.217
Gesamt	14.211	13.916	13.613	13.305	12.990	12.669
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Frauen	26,8	25,9	25,1	24,2	23,4	22,6
Männer	47,7	47,2	46,8	46,4	45,9	45,5
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Frauen	11.308	10.962	10.611	10.255	9.894	9.530
Männer	19.645	19.491	19.328	19.155	18.974	18.783
Gesamt	30.953	30.453	29.939	29.410	28.868	28.312
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf 2, 20, 22						

Laut der Prognose sind leicht sinkende Zahlen jährlicher Neuerkrankungen an Magenkarzinomen sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu erwarten: Von insgesamt 14.211 zu erwartenden Neuerkrankungen im Jahr 2021 auf insgesamt 12.669 zu erwartende Neuerkrankungen im Jahr 2026. Diese leicht sinkende Inzidenz spiegelt sich in der Entwicklung der zu erwartenden Zahl lebender Personen zum Ende des angegebenen Jahres, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an einem Magenkarzinom erkrankt waren (5-Jahres-Prävalenz), wider: Auch hier sinkt die zu erwartende Zahl der Personen von insgesamt 30.953 im Jahr 2021 auf 28.312 im Jahr 2026 (Tabelle 3-9).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab	664 – 971	587 – 858

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Ableitung der Zielpopulation werden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland, epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Klinischen Krebsregistern (KKR) sowie Daten aus Kohorten-/Registerstudien und aus einer randomisierten klinischen Studie verwendet.

Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs wurde die Zielpopulation schrittweise entsprechend der Abbildung 3-6 berechnet. Zuerst wurden die Anteile der Patienten für jeden Schritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten aus einem vorherigen Schritt übertragen.

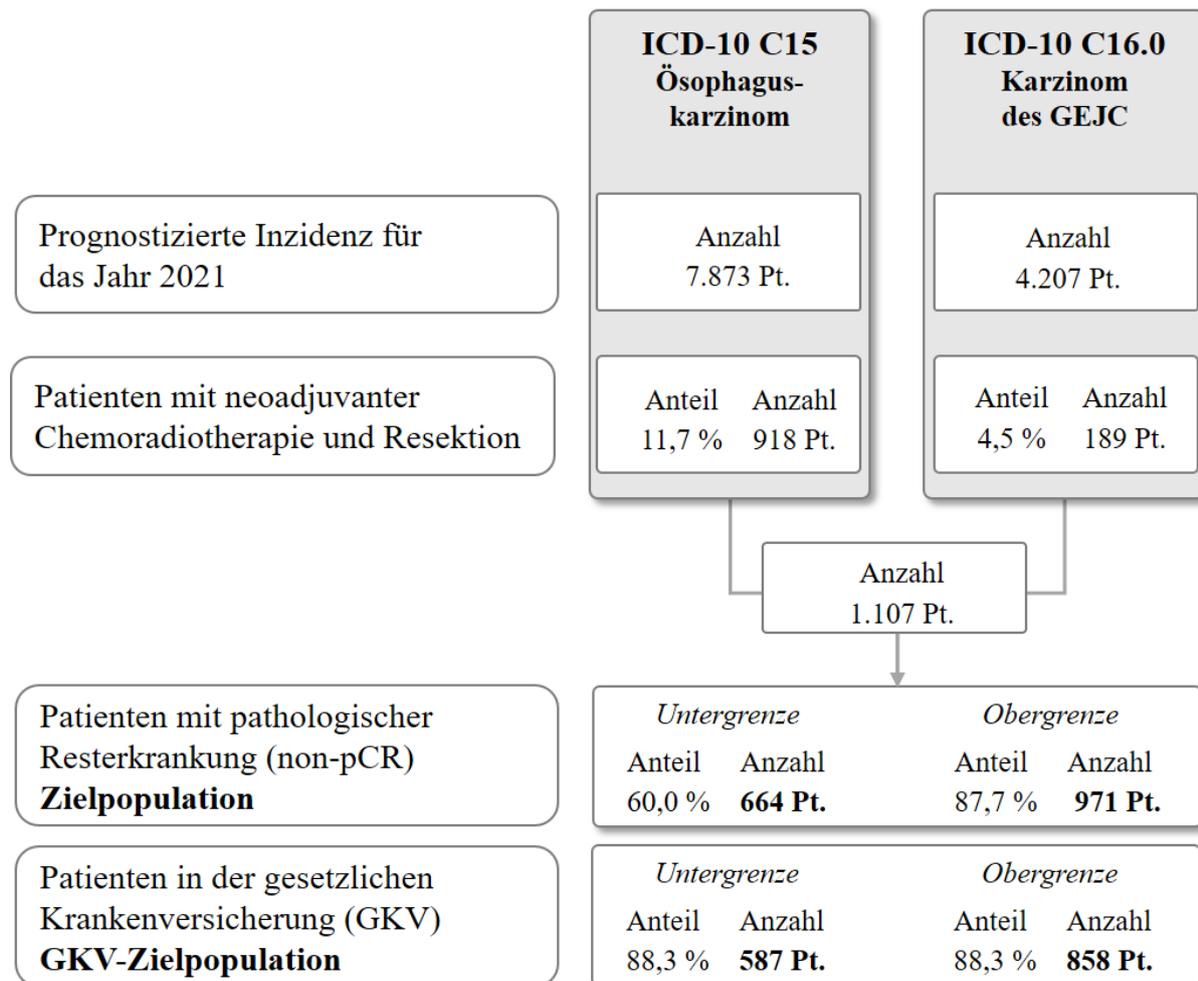


Abbildung 3-6: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

GEJC = Karzinom des gastroösophagealen Übergangs; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; non-pCR = pathologische Resterkrankung; pCR = pathologische Komplettremission; Pt = Patienten.

Quelle: Eigene Darstellung

Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs

Sowohl für die Anzahl der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom als auch für Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs wird die Inzidenz des betrachteten Jahres 2021 verwendet. Die Grundlage dieser Herangehensweise liegt in der Annahme, dass prävalente Patienten der Vorjahre bereits eine Therapie erhalten haben und somit für eine adjuvante Therapie nach initialer neoadjuvanter Chemoradiotherapie und anschließender Resektion nicht mehr in Frage kommen (7). Für die Anzahl der Patienten wird daher die in Abschnitt 3.2.3 für das Jahr 2021 prognostizierte Inzidenz von 7873 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) und 4.207 Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) als Ausgangswert herangezogen (Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9).

Entsprechend des Erkrankungsalters von circa 65 bis 75 Jahren (siehe Abschnitt 3.2.1) sind ausschließlich erwachsene Patienten betroffen, sodass keine Patienten aufgrund ihres Alters für die Herleitung der Zielpopulation auszuschließen sind.

Patienten mit neoadjuvanter Chemoradiotherapie und Resektion

Es wird davon ausgegangen, dass alle Patienten, für die eine Indikation für eine kurative Resektion nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie besteht, diese auch erhalten. Der Anteil dieser Patienten wird anhand der Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) bestimmt. Diese stellt mit Daten von 33 KKR aus zehn Bundesländern die umfassendste Auswertung deutscher KKR dar und gibt Informationen zur Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom an. Die aktuelle Auswertung für die Jahre 2000 – 2018 umfasst 36.647 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und 18.058 Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (23). Die Anteile der Patienten, die eine neoadjuvante Chemoradiotherapie mit anschließender Resektion erhalten haben, wird von der ADT für Patienten mit einem Ösophaguskarzinom entsprechend der vorliegenden Histologie separat für Adeno- und Plattenepithelkarzinome angegeben.

Angaben zur Verteilung der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom im Hinblick auf die Histologie werden vom ZfKD pro Geschlecht publiziert (24). Für den geringen Anteil von Patienten mit anderen Morphologien (2 % bzw. 3%) wird angenommen, dass bzgl. des Anteils von Patienten mit kurativer Resektion nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie die anderen Morphologien dem restlichen Ösophaguskarzinom entsprechen. Unter Abzug der Anteile mit anderen Morphologien sowie mit unbekannter Histologie ergibt sich für Männer ein Anteil von 47,3 % für das Plattenepithelkarzinom und 52,7 % für das Adenokarzinom. Bei Frauen liegt der Anteil für das Plattenepithelkarzinom bei 62,2 % und bei 37,8 % für das Adenokarzinom (25). Bezogen auf die Anzahl der Männer und Frauen mit einem Ösophaguskarzinom im Jahr 2021 (Tabelle 3-8) lässt sich die Anzahl der Patienten auf 3.984 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und 3.889 Patienten mit einem Adenokarzinom ermitteln (siehe Tabelle 3-11).

Basierend auf den Daten des ADT kann der Anteil der Patienten, die eine neoadjuvante Chemoradiotherapie mit anschließender Resektion erhalten haben, graphisch quantifiziert werden. Für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom beträgt der Anteil 16,1 %, für Patienten mit Adenokarzinom 7,1 % (23).

Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem Plattenepithel- bzw. Adenokarzinom ergeben sich 640 bzw. 278 Patienten, die eine neoadjuvante Chemoradiotherapie mit anschließender Resektion erhalten haben (siehe Tabelle 3-11).

In Summe erhalten 918 der 7873 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom eine neoadjuvante Chemoradiotherapie mit anschließender Resektion, was einem Anteil von 11,7 % der Patienten entspricht (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15), die eine neoadjuvante Chemoradiotherapie und Resektion erhalten

	Männer		Frauen		Gesamt		Patienten mit neoadjuvanter Chemoradiotherapie und Resektion ⁽²⁾	
	%	N	%	N	%	N	%	N
Prognostizierte Inzidenz für 2021 ICD-10 C15	6.111		1.762		7.873			
Plattenepithelkarzinom ⁽¹⁾	47,3	2.888	62,2	1.096	50,6	3.984	16,1	640
Adenokarzinom ⁽¹⁾	52,7	3.223	37,8	666	49,4	3.889	7,1	278
Patienten mit neoadjuvanter Chemoradiotherapie und Resektion							11,7%	918
<p>(1) Anteile basierend auf den Angaben des ZfKD zur Verteilung des Ösophaguskarzinoms nach Histologie mit unbekannter / anderer Histologie herausgerechnet (24).</p> <p>(2) Anteile der Patienten mit neoadjuvanter Chemoradiotherapie und Resektion gemäß den Angaben des Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) (23).</p> <p>Quelle: Eigene Berechnung (25).</p>								

Für Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs lässt sich der Anteil der Patienten, die eine neoadjuvante Chemoradiotherapie und Resektion erhalten haben, anhand des ADT auf 4,5 % beziffern. Bezogen auf die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2021 von 4.207 Patienten erhalten 189 Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs eine neoadjuvante Chemoradiotherapie und anschließende Resektion.

In Summe ergeben sich in diesem Berechnungsschritt 1.107 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs, die eine neoadjuvante Chemoradiotherapie und Resektion erhalten haben (siehe Abbildung 3-6).

Patienten mit Resektion und pathologischer Resterkrankung

Der Anteil der Patienten, die nach einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie und anschließender Resektion eine pathologische Resterkrankung (non pathological Complete Response, non-pCR) aufweisen, wird anhand publizierter Daten ermittelt. In den identifizierten Kohorten-/Registerstudien als auch in einer randomisierten klinischen Studie wurden ähnliche Anteile für Patienten mit pCR/non-pCR berichtet. Eine Zusammenfassung dieser Studien inklusive der Anzahl der jeweils analysierten Patienten, des Zeitraums der Datenerfassung sowie der zugrundeliegenden Datenbank ist in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Anteil der Patienten mit pathologischer Resterkrankung (non-pCR)

Quelle	Anzahl Patienten	Zeitraum / Land	Patienten mit pathologischer Komplettremission (pCR)	Patienten mit pathologischer Resterkrankung (non-pCR)
Al-Kaabi et al. 2021 (15)	4.946	2009 – 2017 PALGA, Niederlande	24 %	76 %
Azab et al. 2019 (26)	5.181	2004 – 2014 NCDB, USA	18 – 29 %	71 – 82 %
Blum Murphy et al. 2017 (16)	911	2000 – 2013 MD Anderson Cancer Center, USA	23,9 %	76,1 %
Klevebro et al. 2016 (27)	229 Adenokarzinom	2006 – 2014 National Register for Oesophageal and Gastric Cancer, Schweden	17,5 %	82,5 %
	79 Plattenepithelkarzinom		24 %	76 %
Lee et al. 2016 (28)	5.393	2003 – 2012 NCDB, USA	12,3 – 18,3 %	81,7 – 87,7 %
Luc et al. 2015 (17)	593	2000 – 2010 Europa	32,2 %	67,8 %
Meguid et al. 2009 (29)	267	1989 – 2007 John Hopkins Hospital, USA	30,7 %	69,3 %
van der Werf et al. 2018 (30)	3.102	2011 – 2016 DUCA, Niederlande	26 – 40 %	60 – 74 %
Van Hagen et al. 2012 (18)	336	2004 – 2008 RCT, Niederlande	29 %	71 %
Van Hagen et al. 2013 (31)	188	1993 – 2009 University Hospital of Leuven, Belgien	33 %	67 %
Insgesamt (Min – Max)	21.225	1989 – 2017		60,0 % – 87,7 %

DUCA = Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit; Max = Maximum; Min = Minimum; NCDB = National Cancer Database; non-pCR = pathologische Resterkrankung; PALGA = Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief; pCR = pathologische Komplettremission; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; USA = United States of America.

Insgesamt wurden in den betrachteten Publikationen 21.225 Patienten im Hinblick auf ihr pathologisches Ansprechen nach kurativer trimodaler Therapie untersucht. Im Minimum erreichten 60,0 % der Patienten keine pCR und wiesen eine pathologische Resterkrankung auf; die höchste berichtete Rate an Patienten mit einer pathologischen Resterkrankung betrug 87,7 %.

Die Spannweite dieser Anteile wird als Ober- und Untergrenze für die Berechnung des Anteils der Patienten in der Zielpopulation herangezogen, die nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie und anschließender Resektion eine pathologische Resterkrankung aufweisen. Angewendet auf

die Anzahl dieser Patienten ergeben sich 664 bis 971 Patienten, die nach initialer trimodaler Therapie keine pCR erreicht haben und damit der Zielpopulation von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen (25).

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 88,3 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 73.357.859 GKV-Versicherten am 01.07.2020 laut Mitgliederstatistik KM6 vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (32) und den Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.06.2020 (83.122.889) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (33).

Ableitung der Zielpopulation

Ausgehend von der Spanne für die Anzahl der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom oder einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Schritte wurde die Zielpopulation ermittelt (siehe Abbildung 3-6). Die GKV-Zielpopulation für Nivolumab wurde auf 587 bis 858 Patienten geschätzt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	beträchtlich	587 – 858

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms und des Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs (siehe Abschnitt 3.2.3) wurde die Anzahl erwachsener Patienten in der GKV entsprechend der in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Schritte (Abbildung 3-6) hergeleitet.

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT beobachtendes Abwarten liegt für das gesamte Anwendungsgebiet vor (Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

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.

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden zum einen medizinische Lehrbücher genutzt, zum anderen wurden strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z.B. das RKI (http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html) wurden hinsichtlich relevanter Informationen durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als

Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum Ösophagus- bzw. Magenkarzinom recherchiert. Dabei wurde primär die beiden nationalen S3-Leitlinien und zusätzlich die Leitlinien der DGHO, NCCN und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) herangezogen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Abschnitt 3.2.3

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 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) entnommen. Die Internetrecherche umfasste ebenfalls Recherchen in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des ZfKD am RKI (www.krebsdaten.de).

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert; bei verwendeten Datenbanken wurde zusätzlich der Zugriffszeitpunkt vermerkt.

Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde die laut RKI angegebene Inzidenz zugrunde gelegt und bis zum Jahr 2021 fortgeschrieben (siehe Abschnitt 3.2.3). Angaben zur Verteilung der histologischen Typen des Ösophaguskarzinoms basieren auf den Angaben des ZfKD.

Daten zur Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom werden von der ADT publiziert. Die aktuellen Daten zur Behandlung des fortgeschrittenen Tumorleidens wurden der 8. bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz (2020) entnommen.

Hinsichtlich der Frage nach der Anzahl der Patienten, die nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie eine pathologische Resterkrankung aufweisen, wurde eine orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE über PubMed (www.pubmed.gov) durchgeführt.

Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten wurden die Kennzahlen der GKV basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken (www.bundesgesundheitsministerium.de) und die Daten des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Die schrittweisen Berechnungen inklusive aller zugrundeliegenden Quellen sind in einer Excel-Tabelle dokumentiert (25).

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert; bei verwendeten Datenbanken wurde zusätzlich der Zugriffszeitpunkt vermerkt.

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. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021. 2021. Available from: www.fachinfo.de.
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Available from: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
3. Lee C-H, Wu D-C, Lee J-M, Wu I-C, Goan Y-G, Kao E-L et al. Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *Int J Cancer* 2007; 120(8):1755–62.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Langversion 2.0 – August 2019 AWMF-Registernummer: 032/009OL. 2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
5. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21(26):7933–43.
6. Stein HJ, Feith M, Feussner H. The relationship between gastroesophageal reflux, intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(5):309–16.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.01 - Dezember 2020. Konsultationsfassung Februar 2021. AWMF-Registernummer: 021/023OL. 2021. Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/02/2021-16-12-LL_OesophagusCa_Langversion_3.01_Konsultationsfassung.pdf.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2021. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien Magenkarzinom. 2021. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification. Version 2021 Mit Aktualisierungen vom 11.11.2020 und 10.03.2021 [Kapitel II Neubildungen (C00-C97)]. 2021. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>.

11. Gump V, Henß H. Klinisches Krebsregister Kodierhilfe - Stand September 2014. Ösophagustumor. 2014. Available from: https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_oesophagustumor.pdf.
12. Fetzner UK, Saada G, Löhnert M. Aktuelle Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms. 2018. Available from: www.klinikumstadtsoest.de/downloads/Oesophagus-Chirurgie.pdf.
13. Takizawa K, Matsuda T, Kozu T, Eguchi T, Kato H, Nakanishi Y et al. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24(10):1687–91.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-099, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab. 2021.
15. Al-Kaabi A, van der Post RS, van der Werf LR, Wijnhoven BPL, Rosman C, Hulshof, Maarten C. C. M. et al. Impact of pathological tumor response after CROSS neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery on long-term outcome of esophageal cancer: a population-based study. Acta Oncologica 2021; 60(4):497–504.
16. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, G Amlashi F et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. Cancer 2017; 123(21):4106–13.
17. Luc G, Gronnier C, Lebreton G, Brigand C, Mabrut J-Y, Bail J-P et al. Predictive Factors of Recurrence in Patients with Pathological Complete Response After Esophagectomy Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Multicenter Study. Ann Surg Oncol 2015; 22 Suppl 3:S1357-64.
18. van Hagen P, Hulshof, M C C M, van Lanschot, J J B, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen, M I, Wijnhoven BPL et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012; 366(22):2074–84.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 3.2021). 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
20. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage [online]; letzte Aktualisierung 16.03.2021. 2021. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Magenkrebs (Magenkarzinom). ICD-10 C16. 2021. Available from:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html.
22. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 -. 2019. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
 23. Richard Hummel. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom. 2020. Available from: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf.
 24. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom). ICD-10 C15. 2021. Available from: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html.
 25. Bristol-Myers Squibb. Epidemiologisches Modell zur Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation. 2021.
 26. Azab B, Amundson JR, Picado O, Ripat C, Macedo FI, Franceschi D et al. Impact of Chemoradiation-to-Surgery Interval on Pathological Complete Response and Short- and Long-Term Overall Survival in Esophageal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(3):861–8.
 27. Klevebro F, Lindblad M, Johansson J, Lundell L, Nilsson M. Outcome of neoadjuvant therapies for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction based on a national data registry. *Br J Surg* 2016; 103(13):1864–73.
 28. Lee A, Wong AT, Schwartz D, Weiner JP, Osborn VW, Schreiber D. Is There a Benefit to Prolonging the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiation and Esophagectomy in Esophageal Cancer? *Ann Thorac Surg* 2016; 102(2):433–8.
 29. Meguid RA, Hooker CM, Taylor JT, Kleinberg LR, Cattaneo SM2, Sussman MS et al. Recurrence after neoadjuvant chemoradiation and surgery for esophageal cancer: does the pattern of recurrence differ for patients with complete response and those with partial or no response? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(6):1309–17.
 30. van der Werf, L R, Dikken JL, van der Willik, E M, van Berge Henegouwen, M I, Nieuwenhuijzen GAP, Wijnhoven BPL. Time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal or junctional cancer: A nationwide study. *Eur J Cancer* 2018; 91:76–85.
 31. van Hagen P, Wijnhoven BPL, Nafteux P, Moons J, Haustermans K, Hertogh G de et al. Recurrence pattern in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2013; 100(2):267–73.
 32. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. [Jahresdurchschnitt 2020. Stand: 24. März

2021]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.

33. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2021. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html?view=main>[Print].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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 Variante A	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	Zyklisch: Zyklus 1 bis 8: 240 mg alle 2 Wochen Zyklus 9 bis 17: 480 mg alle 4 Wochen	17,0	1
Nivolumab Variante B		Zyklisch: Zyklus 1 bis 13: 480 mg alle 4 Wochen	13,0	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<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 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der in Tabelle 3-14 angegebene Behandlungsmodus für Nivolumab entspricht der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von OPDIVO® für die zu bewertende Indikation (1).

Die laut Fachinformation empfohlene Anfangsdosis von Nivolumab als Monotherapie beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden zwei Dosierungsvarianten beschrieben:

Variante A: Von Zyklus 1 bis 8 eine Gabe von 240 mg alle 2 Wochen gefolgt von einer Dosis von 480 mg alle 4 Wochen für die folgenden Zyklen 9 bis 17. Bei der Umstellung von 240 mg alle 2 Wochen auf 480 mg alle 4 Wochen soll die erste 480 mg Dosis 2 Wochen nach der letzten 240 mg Dosis verabreicht werden.

Variante B: Eine durchgehende Gabe von 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen für die Dauer von 13 Zyklen.

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. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer 12 Monate. Unter Berücksichtigung der Maximaldauer für die adjuvante Behandlung wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 13,0 bzw. 17,0 Zyklen pro Jahr angenommen.

Das Vorgehen zur ZVT beobachtendes Abwarten ist patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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 Variante A	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	Zyklisch: Zyklus 1 bis 8: 240 mg alle 2 Wochen Zyklus 9 bis 17: 480 mg alle 4 Wochen	17,0
Nivolumab Variante B		Zyklisch: Zyklus 1 bis 13: 480 mg alle 4 Wochen	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<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 3-16 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 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab Variante A	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	17,0	Zyklus 1 bis 8: 240 mg (1 x OPDIVO® 40 mg Durchstechflasche plus 2 x OPDIVO® 100 mg Durchstechflasche) Zyklus 9 bis 17: 480 mg (2 x OPDIVO® 40 mg Durchstechflasche plus 4 x OPDIVO® 100 mg Durchstechflasche)	6.240 mg
Nivolumab Variante B		13,0	Zyklus 1 bis 13: 480 mg (2 x OPDIVO® 40 mg Durchstechflasche plus 4 x OPDIVO® 100 mg Durchstechflasche)	6.240 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).

Entsprechend der Angaben der Fachinformation von OPDIVO® wird Nivolumab je nach Dosierungsvariante und Zyklus pro Behandlungstag entweder mit einer Dosis von 240 mg oder 480 mg infundiert (1). Unter Berücksichtigung der erforderlichen Behandlungstage von 17,0 Tagen (Variante A) bzw. 13,0 Tagen (Variante B) ergibt sich damit für beide Varianten ein Jahresverbrauch von 6.240 mg pro Patient.

Nivolumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation alle 2 bzw. 4 Wochen in einer Dosierung von 240 mg bzw. 480 mg infundiert (1). Für jeden Behandlungstag sind dafür 1 bzw. 2 Durchstechflaschen zur Herstellung einer Infusionslösung zu 4 ml à 10mg/ml (entspricht 40 mg) und 2 bzw. 4 Durchstechflaschen zu 10 ml à 10mg/ml (entspricht 100 mg) notwendig (1). Jede Packung enthält jeweils 1 Durchstechflasche.

Das Vorgehen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ist patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht näher quantifiziert werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: 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® 4 ml Durchstechflasche)	544,32 €	513,02 € (1,77 € ⁽¹⁾ ; 29,53 € ⁽²⁾)
Nivolumab (OPDIVO® 10 ml Durchstechflasche)	1.344,24 €	1.268,66 € (1,77 € ⁽¹⁾ ; 73,81 € ⁽²⁾)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
(1) Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V (2) Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V Stand: 01.07.2021		

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

Die Angaben in Tabelle 3-17 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 01.07.2021 berücksichtigt (2) .

Zur Ermittlung der Kosten wurden, sofern zutreffend, folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- 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 GKV.

Auf Basis des aktuellen Apothekenabgabepreises ergibt sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ein Arzneimittelpreis von 513,02 € für eine Packung OPDIVO® 4 ml à 10 mg/ml sowie 1.268,66 € für eine Packung OPDIVO® 10 ml à 10 mg/ml.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten können keine Kosten beziffert werden, diese sind patientenindividuell unterschiedlich.

Kosten für sonstige GKV-Leistungen

Zusätzlich sind für Nivolumab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern zu berücksichtigen (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: 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	13 - 17	923,00 - 1.207,00 €

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Patientenindividuell unterschiedlich

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 (3, 4).

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: 10. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01. März 2020) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen 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 folgenden 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.“ (5)

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 (3, 4).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten können keine Kosten für sonstige GKV-Leistungen beziffert werden.

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 3-19 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 3-19: 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 Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 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 (6).

Gemäß Fachinformation von OPDIVO® fallen keine nach § 4 Abs. 8 AM-NutzenV zu berücksichtigenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nivolumab	entfällt
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

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

Für Nivolumab entfallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (1)

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten können keine Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beziffert werden.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: 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 Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	79.308,84 €	nicht zutreffend	923,00 € - 1.207,00 €	80.231,84 € - 80.515,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
Quelle: 1					

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.

Mit Nivolumab wurde erstmals ein Arzneimittel explizit zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie zugelassen. Mit Nivolumab konnte für die Patienten im Anwendungsgebiet erstmals ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Reduktion von Rezidiven und des krankheitsfreien Überlebens sowie der Erhalt der Lebensqualität gegenüber dem bisherigen Therapiestandard beobachtendes Abwarten gezeigt werden (siehe Modul 4).

Derzeit gibt es in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen Therapiestandard. Daher ist beobachtendes Abwarten zur frühzeitigen Diagnose möglicher Rezidive die derzeit einzige mögliche Maßnahme. Aufgrund der ungünstigen Prognose der Patienten im Anwendungsgebiet und fehlender alternativer wirksamer bzw. zugelassener Therapieoptionen kann davon ausgegangen werden, dass Nivolumab zum neuen Therapiestandard bei der adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie wird.

Es ist dabei zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von Nivolumab durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Dazu liegen keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Daher sind Aussagen über die Entwicklung der Versorgungsanteile von Nivolumab mit Unsicherheiten behaftet.

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

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

In der Versorgungsrealität wird nicht für alle Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab indiziert sein, da anzunehmen ist, dass ein Teil der Patienten aus klinischen Gründen wie insbesondere der allgemeinen Konstitution des Patienten oder dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen keine adjuvante Therapie erhalten wird. Auch individuelle Präferenzen werden dazu führen, dass ein Teil der Patienten nicht mit einer adjuvanten Therapie versorgt werden wird.

Nachfolgende Gründe könnten 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 beobachtendes Abwarten, für bisherige in der Praxis verwendete Therapieoptionen (aufgrund der fehlenden Alternativoptionen vermutlich selten) oder für 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 CA209-577 gewonnen werden. In der Studie brachen 13,7 % der Patienten unter Nivolumab die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Die Gesamtrate der Therapieabbrüche lag bei 51 %, wobei der häufigste Grund für das Beenden der Therapie ein Rezidiv oder Unverträglichkeit war (siehe Modul 4, Anhang 4-E).

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie gibt es derzeit keine wirksamen oder zugelassenen adjuvanten Behandlungsoptionen.

In keiner der untersuchten Leitlinien finden sich Empfehlungen für eine adjuvante Therapie von Patienten mit resezierten Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie. Empfehlungen für die adjuvante Therapie beziehen sich in allen Leitlinien durchweg auf Patienten, bei denen keine neoadjuvante Chemoradiotherapie durchgeführt wurde, und sind somit nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant (7–10).

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (7) soll nach R0-Resektion eine adjuvante Radiotherapie oder Chemoradiotherapie nicht durchgeführt werden. Derartige Empfehlungen finden sich ebenfalls in den Leitlinien der DGHO zum Ösophaguskarzinom (11) sowie zum Karzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (12).

Somit bleibt beobachtendes Abwarten gemäß den Empfehlungen der Leitlinien (7–10) sowie aufgrund fehlender wirksamer und zugelassener Wirkstoffe die einzige Maßnahme für Patienten mit resezierten Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie.

Es ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation derzeit mit beobachtendem Abwarten versorgt wird.

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 zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab derzeit nicht möglich. Bristol-Myers Squibb (BMS) geht jedoch davon aus, dass die überwiegende Anzahl 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 Informationen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 zur Dosierung und Behandlungsdauer wurden den aktuellen Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand 01.07.2021 (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO[®] InfoSystem). Der resultierende AVP wurde auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4. Die Berechnung der Kosten sind darüber hinaus im Detail in einer Excel-Tabelle dargestellt (13).

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden den in Abschnitt 3.2 identifizierten Leitlinien, der Fachinformation von Nivolumab sowie dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4 von Modul 4 entnommen.

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. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021. 2021. Available from: www.fachinfo.de.
2. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe. 2021. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
3. GKV-Spitzenverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 2009. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
4. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 2021. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). Vom 3. Juni 2021. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf.
6. 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). 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.01 - Dezember 2020. Konsultationsfassung Februar 2021. AWMF-Registernummer: 021/023OL. 2021. Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/02/2021-16-12-LL_OesophagusCa_Langversion_3.01_Konsultationsfassung.pdf.
 8. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5):v50-v57.
 9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 3.2021). 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
 10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults. NICE guideline [NG83]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/resources/oesophagogastric-cancer-assessment-and-management-in-adults-pdf-1837693014469>.
 11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2021. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
 12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien Magenkarzinom. 2021. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
 13. Bristol-Myers Squibb. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2021.

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 für das vorliegende Anwendungsgebiet 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
Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs (adjuvante Behandlung)	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten in den ersten 16 Wochen, gefolgt von 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten
Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs (adjuvante Behandlung)	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten in den ersten 16 Wochen, gefolgt von 480 mg alle 4 Wochen über 30 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.

Falls Patienten mit Melanom, RCC, EC oder GEJC von der 2-wöchentlichen Gabe von 240 mg umgestellt werden sollen auf 480 mg alle 4 Wochen, soll die erste 480 mg-Dosis zwei Wochen nach der letzten 240 mg-Dosis verabreicht werden. Dagegen soll ein Patient, der von der 4-wöchentlichen Gabe von 480 mg umgestellt werden soll auf 240 mg alle 2 Wochen, die erste 240 mg-Dosis vier Wochen nach der letzten 480 mg-Dosis verabreicht bekommen.

[...]

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).

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

[...]

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

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab ^a	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	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

HINWEIS: für RCC-Patienten, behandelt mit **OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib**, mit Leberenzym erhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist 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	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^c
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle,	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	

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

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

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

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

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

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

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

[...]

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen Arzneimittel der Kombinationstherapie. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Immunvermittelte Nebenwirkungen sind in der Kombination OPDIVO mit Cabozantinib vergleichbar häufig aufgetreten wie bei der Nivolumab-Monotherapie. Daher gilt die folgende Richtlinie bei immunvermittelten Nebenwirkungen für die OPDIVO-Komponente der Kombination, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Die

meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

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

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

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

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

Immunvermittelte Hepatitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde eine schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer

Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

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

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt

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

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

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

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Unter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und, weniger häufig, bei Nivolumab-Monotherapie wurden schwere Hautausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte bei Hautausschlag Grad 3

aufgeschoben und bei Hautausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Hautausschlag sollte mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden.

In seltenen Fällen wurden Stevens Johnson Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (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 bis 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 bis 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

[...]

Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs

Patienten mit einem anfänglichen ECOG Performance-Status ≥ 2 , Patienten, die keine gleichzeitige Chemoradiotherapie (CRT) vor der Operation erhalten hatten, Patienten mit Stadium IV resezierbarer Erkrankung, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von der klinischen Studie bei Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

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

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

[...]

4.9 Überdosierung

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

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumcitratdihydrat
- Natriumchlorid
- Mannitol (E421)
- 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 I) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und matt rotem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

Nivolumab-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 (2).

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

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

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

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

Patientenkarte

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten (2):

- 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 verschreibenden Arztes

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde (3). Einzelheiten sind im 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. 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. Juni 2022
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post authorisation efficacy study = PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber OS-Daten einer zweiten Interimsanalyse und die finale OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209577 vorlegen.	Bis 30. September 2024

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 European Medicines Agency (EMA) die Version 22.2 des RMP.

In der Zusammenfassung des RMP im European Public Assessment Report (EPAR) werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (4):

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

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität, Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom (classical Hodgkin Lymphoma, 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.

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

werden. Die Studie CA209-835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorangegangener Nivolumab-Therapie zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der allogenen HSZT nach einer Nivolumab-Therapie adressiert und die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2022 eingereicht werden.

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ist auf Grundlage der erhaltenen Daten der Auffassung, dass der vorgesehene Pharmakovigilanzplan ausreichend ist, um die Risiken des Produktes zu identifizieren und zu charakterisieren. Das PRAC betrachtet Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen weiterhin als ausreichend zur Kontrolle der Effektivität der Risikominimierungsaktivitäten (4).

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Komplikationen bei allogenen HSZT nach Nivolumab-Therapie bei cHL	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Fachinformation 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
cHL = klassisches Hodgkin-Lymphom; GvHD = Graft-versus-host disease; HSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Quelle: 4		

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 EPAR (4). Des Weiteren wurde die Patientenkarte für OPDIVO® 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. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021. 2021. Available from: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Product Information OPDIVO. Stand: August 2021. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf.
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). Assessment report. OPDIVO; nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0095. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24 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 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	<p>„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„Opdivo ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 4, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Nivolumab mit Stand Juli 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 bei.

Im Rahmen der Anwendung von OPDIVO® fallen gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Die EBM-Version des 3. Quartals 2021 wurde 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.

Es liegen nach Einschätzung von Bristol-Myers Squibb gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 3. Quartal 2021) abgebildet sind (2).

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. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021. 2021. Available from: www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2021. 2021. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf.