

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 A**

*Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren  
oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des  
HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs  
bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10)*

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

Stand: 12.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	85
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	102
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	112
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	129
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	132
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	134
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	135
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	138
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	138
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	142
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	143
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	146
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	149
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	159
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	159
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	161

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 162

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms – Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome (eingeschlossen Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs <sup>a</sup> ) .....	20
Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome – Plattenepithelkarzinome .....	21
Tabelle 3-3: Klinische Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome – Adenokarzinome (eingeschlossen Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs <sup>a</sup> ) .....	21
Tabelle 3-4: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Karzinome des Ösophagus (ICD-10 C15) und des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) für Deutschland .....	30
Tabelle 3-5: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus (ICD-10 C15) in Deutschland .....	31
Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) und Magenkarzinoms (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2012-2016.....	33
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) und des Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) für Deutschland für das Jahr 2021-2026 .....	36
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) .....	39
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15).....	39
Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Plattenepithelkarzinom des Ösophagus .....	40
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus .....	40
Tabelle 3-13: Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Adenokarzinom des Ösophagus .....	41
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus ..	41
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus .....	42
Tabelle 3-16: Anteil der Patienten mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus .....	42
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus .....	43
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom mit CPS $\geq$ 10.....	43
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom mit CPS $\geq$ 10 in der GKV.....	44

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten mit Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) .....	46
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) .....	46
Tabelle 3-22: Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs .....	47
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs .....	47
Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs .....	48
Tabelle 3-25: Anzahl der Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit CPS $\geq$ 10 .....	48
Tabelle 3-26: Anzahl der Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit CPS $\geq$ 10 in der GKV .....	49
Tabelle 3-27: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	49
Tabelle 3-28: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-29: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	78
Tabelle 3-30: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	86
Tabelle 3-31: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	102
Tabelle 3-32: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT .....	106
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	112
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	120
Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	122
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	130
Tabelle 3-37: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung .....	144
Tabelle 3-38: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung .....	147
Tabelle 3-39: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® .....	150
Tabelle 3-40: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	161

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Karzinome des Ösophagus (ICD-10 C15) in Deutschland für die Jahre 2015-2016.....	31
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation – Ösophaguskarzinom....	38
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation – Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs .....	45

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluoruracil
Abs.	Absatz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DMFS	Distant-metastasis-free Survival
dMMR	Deficient Mismatch Repair
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (Gastroösophagealer Übergang)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
i. v.	Intravenös
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
	verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
Ig	Immunglobuline
IHC	Immunhistochemie
irAR	Immune-Related Adverse Reaction (immunvermittelten Nebenwirkungen)
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
M	Metastasis (Metastase)
MSI-H	High-Frequency Microsatellite Instability (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
n. b.	Nicht berichtet
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSUR	Periodic Safety Update Reports
QuIP	Qualitätssicherungsinitiative in der Pathologie
R/R	Rezidivierend oder refraktär
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreise
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastase)
TPS	Tumorzell-PD-L1-Expression
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
US	United States (Vereinigte Staaten)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 24. Juni 2021 um „KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des

gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) angezeigt“, erweitert (1).

Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand am 11. September 2020 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Vorgangsnummer 2020-B-176). Die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Einschätzung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU):

- a) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Erstlinientherapie:

Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

- b1) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs; Erstlinientherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

In der Patientenpopulation b1 wurde vom G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT benannt. Die Geschäftsstelle erläutert, dass hierfür mehrere Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Doublet- oder Triplet-Chemotherapien geeignet sind, wovon sowohl Cisplatin in Kombination mit 5-FU als auch Cisplatin in Kombination mit Capecitabin umfasst sind (siehe Abschnitt 3.2.2). Die Ableitung des Zusatznutzens kann gegenüber einer dieser Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen (2).

- b2) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus:

HER2-zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes

Bezüglich der Patientenpopulation b2 erläutert der G-BA in seiner Beratung, dass hierfür lediglich Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-FU als ein geeigneter Komparator erachtet wird (2).

Der G-BA führt hierzu weiter aus, dass für die Population der Patienten mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus, von den Leitlinien die Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-FU empfohlen wird, obwohl diese Therapie nicht zugelassen ist. Der G-BA berücksichtigt damit ausdrücklich sowohl die vorliegende Evidenz als auch die in der Versorgung bestehende Diskrepanz zwischen zugelassenen und verwendeten Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

#### Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 11. September 2020 hat der G-BA in einem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-176) zur zVT im zum Zeitpunkt der Antragstellung geplanten Anwendungsgebiet „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen angezeigt“ beraten. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 16. November 2020 festgehalten (2).

Im Laufe des Zulassungsverfahrens wurde eine Einschränkung auf Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-positive Tumore entschieden. Das Anwendungsgebiet wurde wie folgt zugelassen: „KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) angezeigt“ (1).

Aus Sicht von MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend MSD genannt) hat die Präzisierung des Anwendungsgebiets keinen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA-Beratung. Das vorliegende, zugelassene Anwendungsgebiet wird vom ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet umfasst und es gibt keinen anderen Therapiestandard in Abhängigkeit der PD-L1-Expression.

Mit Schreiben vom 02. Juli 2021 wurde die Benennung der zVT vom G-BA an den neuen Zulassungstext angepasst (3). Aus Sicht von MSD stellt diese Anpassung keine für die Zusatznutzenableitung relevante Änderung der zVT dar.

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  10; Erstlinientherapie:

Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

- b1) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$ ; Erstlinientherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b2) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$ ; Erstlinientherapie:

HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Die Geschäftsstelle erläutert, dass für das geplante Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass für Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

### **Therapie nach Maßgabe des Arztes**

In der Patientenpopulation b1 (Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs) wurde vom G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT benannt. Die Geschäftsstelle erläutert, dass hierfür mehrere Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Doublet- oder Triplet-Chemotherapien geeignet sind, wovon sowohl Cisplatin in Kombination mit 5-FU als auch Cisplatin in Kombination mit Capecitabin umfasst sind. Die Ableitung des Zusatznutzens kann gegenüber einer dieser Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen (2, 3).

In der vorliegenden Indikation empfehlen die deutschen Leitlinien für HER2-negative Adenokarzinome eine ganze Reihe von Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Zweifach- und Dreifachtherapien (4, 5). Von den in den Leitlinien genannten Wirkstoffen sind jedoch nur 5-FU, Docetaxel und Cisplatin im Anwendungsgebiet zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Doublet-Chemotherapien auf der Basis von Platin und einem Fluoropyrimidin sind in dieser Patientengruppe der empfohlene Standard. Triplet-Kombinationen mit zusätzlich Docetaxel oder Epirubicin weisen eine bessere Wirksamkeit auf, gehen aber mit einer erhöhten Toxizität einher (4). MSD folgt damit den Ausführungen des G-BA, dass Cisplatin in Kombination mit 5-FU und Cisplatin in Kombination mit Capecitabin von einer Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasst sind. Die Ableitung des Zusatznutzens kann gegenüber einer dieser Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen (2, 3).

Bezüglich der Patientenpopulation b2 (Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus) erläutert der G-BA, dass hierfür lediglich Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-FU als ein geeigneter Komparator erachtet wird (2, 3).

Der G-BA führt hierzu weiter aus, dass für die Population der Patienten mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus, von den Leitlinien die Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-FU empfohlen wird, obwohl diese Therapie nicht zugelassen ist (2, 3).

Diese Diskrepanz ist insbesondere bei der Planung internationaler klinischer Studien von Bedeutung, da sich die Wahl der Vergleichstherapie sowohl am allgemein anerkannten Therapiestandard als auch am länderübergreifenden Stand zugelassener Arzneimittel orientiert. Infolgedessen ist eine Verwendung zugelassener Kombinationschemotherapien der von Trastuzumab zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms im Rahmen einer klinischen Prüfung vorzuziehen.

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) (1), der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch (2), dem Schreiben des G-BA vom 02. Juli 2021 (3) und den deutschen Leitlinien zum Ösophaguskarzinom (4, 5).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-176. Pembrolizumab zur Behandlung des Karzinoms des Ösophagus oder des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs. 11. September. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie über eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. Beratungsanforderung 2021-B-151-z (2020-B-176). Pembrolizumab zur Behandlung des Karzinoms des Ösophagus oder des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs. 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) – Leitlinie. Stand: April 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 25.06.2021]
5. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 021/023OL. Stand: Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>. [Zugriff am: 19.12.2020]

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### **Definition/Grundlagen Ösophaguskarzinom und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs**

Das Ösophaguskarzinom ist eine maligne Neoplasie des Ösophagusepithels, welche sich durch unkontrolliertes Wachstum der Schleimhautzellen des Ösophagus auszeichnet und an jeder Stelle des Ösophagus auftreten kann. Im Wesentlichen werden zwei Subtypen voneinander unterschieden, das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom. Entstehen die Tumoren in der oberen Schicht der Schleimhaut des Ösophagus, die sich aus einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel zusammensetzt, so handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom. Bei einem Adenokarzinom hingegen entsteht der Tumor aus den drüsigen Schleimhautzellen am unteren Ende des Ösophagus (1, 2). Darüber hinaus wird in Abhängigkeit von der Lokalisation unterteilt in die beiden eigenständigen Entitäten Ösophaguskarzinom (mit den Histologien Plattenepithel- und Adenokarzinom) und Tumoren des gastroösophagealen Übergangs, bei denen es sich überwiegend um Adenokarzinome handelt (GEJ-Tumoren). Plattenepithelkarzinome treten hier nicht auf (3).

Eine Unterscheidung der beiden Entitäten wird auch bei der Eingruppierung der Ösophaguskarzinome und der GEJ-Tumoren gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10-GM Version 2019) getroffen. Die Kodierung des Ösophaguskarzinoms lautet: C15 „Bösartige Neubildung des Ösophagus“. Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs hingegen werden zusammen mit Karzinomen des Magens unter der Kodierung: C16 „bösartige Neubildungen des Magens“ eingruppiert und speziell C16.0 – „Kardia“ zugeordnet (4).

#### **Ursache/Ätiologie/Pathogenese**

Krebs entsteht gewöhnlich über einen mehrstufigen Prozess und häufig über einen längeren Zeitraum hinweg. Dieser Prozess kann auf eine Anhäufung von Mutationen sowie epigenetischen Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden (5). Den Tumorzellen wird so ermöglicht zu wachsen und zu streuen, indem z. B. der Zelltod (Apoptose) verhindert wird, anhaltende Signale zur Proliferation gesendet werden oder die Neubildung von

Blutgefäßen (Angiogenese) angeregt wird (6). Das Immunsystem spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei dem Prozess der Krebsentstehung (7).

Die Ursache für die Entstehung des Ösophaguskarzinoms, sowie der Tumoren des gastroösophagealen Übergangs, ist bisher nicht eindeutig geklärt, jedoch gibt es bestimmte Faktoren, die das Erkrankungsrisiko erhöhen. Diese Risikofaktoren unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Histologie und Lokalisation. Folgende Hauptrisikofaktoren sind für die Entstehung derzeit bekannt (3, 8-11):

### ***Plattenepithelkarzinome***

- Rauchen und Alkohol, Kombination wirkt synergistisch
- Mutationen in Enzymen des Alkoholmetabolismus
- Männliches Geschlecht
- Achalasie
- Tylosis (eine autosomal dominante Erkrankung), führt bei 90 % der Erkrankten zur Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms
- Stenosen nach Verätzung mit Laugen oder Säuren
- Frühere Strahlentherapie im Hals-/Thoraxbereich
- Vordiagnose von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich oder der Lunge
- Niedriger sozioökonomischer Status und schlechte Mundhygiene

### ***Adenokarzinome (einschließlich GEJ-Tumoren)***

- Gastroösophageale Refluxerkrankung: Barrett-Ösophagus
- Barrett Metaplasie
- Rauchen
- Adipositas
- Achalasie
- Stenosen nach Verätzung mit Säuren und Laugen

Ernährungsfaktoren spielen ebenfalls eine Rolle. Eine unausgewogene Ernährung mit geringen Obst- und Gemüseanteilen, häufiger Genuss von heißen Speisen und Getränken sowie der Verzehr sehr fettreicher Speisen erhöhen das Risiko für Ösophaguskarzinome und Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (1, 8, 10, 11).

### **Häufigkeit, Krankheitsverlauf und Prognose des Ösophaguskarzinoms und des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs**

Weltweit betrachtet zählt das Ösophaguskarzinom zu einer relativ häufigen Erkrankung mit mehr als 604.000 betroffenen Menschen pro Jahr (12). Damit handelt es sich um die siebthäufigste Krebsart (12) und die dritthäufigsten Tumoren des Gastrointestinaltraktes (12,

13). Im Hinblick auf die Mortalität stellen Ösophaguskarzinome weltweit die sechst häufigste Todesursache durch Krebs dar (12, 14).

In Deutschland gehört das Ösophaguskarzinom jedoch zu den selteneren Krebserkrankungen und macht nur etwa 1,0 % aller malignen Erkrankungen aus (3, 9). Männer erkranken an einem Ösophaguskarzinom etwa drei- bis viermal häufiger als Frauen. Bei jungen Menschen tritt ein Ösophaguskarzinom selten auf, das Auftreten nimmt aber mit zunehmendem Alter zu. Bei Frauen tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf, bei Männern im Alter von 80-84 Jahren (9, 15). Das mediane Erkrankungsalter bei Männern lag im Jahr 2016 bei 67 Jahren und bei Frauen bei 71 Jahren (9). Für das Jahr 2021 wird die Anzahl an Neuerkrankungen an einem Karzinom des Ösophagus insgesamt auf 7.206 geschätzt, hiervon 5.482 Männer und 1.724 Frauen (siehe Abschnitt 3.2.3).

Sowohl in der allgemeinen Inzidenz als auch für das Verhältnis von Plattenepithel- zu Adenokarzinomen bestehen deutliche regionale Unterschiede. Das Plattenepithelkarzinom macht ca. 50 % aller Krebserkrankungen des Ösophagus in Deutschland aus (9) und ist auch weltweit weiterhin die vorherrschende histologische Form des Ösophaguskarzinoms (14). In den industrialisierten Ländern Europas, Nordamerikas und in Australien hat die Häufigkeit von Adenokarzinomen, insbesondere auch der GEJ-Tumoren, in den letzten Jahrzehnten jedoch zugenommen (1, 3) und übertrifft die Plattenepithelkarzinom-Raten bereits in mehreren Regionen der Europäischen Union (15, 16). Auch in Deutschland ist der Anteil der Adenokarzinome an den Ösophaguskarzinomen in den letzten Jahren auf über 40 % angestiegen (9).

Durch heutige Therapiemöglichkeiten hat sich die Prognose in den letzten Jahrzehnten zwar verbessert, dennoch gehört das Ösophaguskarzinom nach wie vor zu den Krebserkrankungen mit ungünstigen Überlebensebenen (2, 3, 9). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Frauen bei 24 % und bei Männern bei 22 % (9). Die Prognose bei Tumoren des gastroösophagealen Übergangs wird als noch schlechter angesehen, wobei auch innerhalb der GEJ-Tumoren eine ausgeprägte Heterogenität besteht, da Siewert Typ II und III eine bessere Prognose besitzen als Siewert Typ I (10, 17). Bedingt werden diese schlechten Überlebenschancen beim Ösophaguskarzinom durch die überwiegend späte Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien. Nur jeder dritte Tumor des Ösophagus wird in einem frühen Stadium diagnostiziert, der Anteil an Patienten, die bei Erstdiagnose bereits Metastasen aufweisen, beträgt bei Frauen 24 % und bei Männern 29 % (9). Auch GEJ-Tumoren werden in der Regel als inoperable Erkrankung diagnostiziert, da die Früherkennung schwierig ist. Selbst nach kurativer Resektion kommt es in vielen Fällen zu einem Rezidiv, was zu einer geringeren Überlebensrate dieses Tumors führt (8, 9, 18). Darüber hinaus hängt die Prognose stark von der lokalen Infiltrationstiefe des Tumors ab. Durch die sehr gute lymphatische Drainage des Ösophagus steigt bereits ab einer sehr geringen Infiltrationstiefe des Tumors in die Wandschichten des Ösophagus die Wahrscheinlichkeit von Metastasen in Lymphknoten und Nachbarorganen (8). Auch GEJ-Tumoren sind dafür bekannt, dass sie ein aggressives Verhalten mit früher lokaler Invasion und systemischer Dissemination aufweisen. Insbesondere eine Lymphknotenmetastasierung in Brust- und Bauchhöhle wird durch die Lage der Tumoren

begünstigt (10). Bei Patienten mit metastasierender Erkrankung beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate weniger als 5 % (11, 19), etwa 70 % der Patienten versterben bereits innerhalb des ersten Jahres (20).

### **Klinische Symptome bei Ösophaguskarzinomen und bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs**

Während der Frühstadien sind Karzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs in aller Regel symptomlos, was zu einer Verzögerung der Diagnose und somit der Behandlung führt. Beschwerden treten häufig erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die das Lumen des Ösophagus zu ca. zwei Drittel des ursprünglichen Lumens verengen, oder bei metastasierenden Karzinomen auf (3, 21). Zudem sind die Symptome sehr unspezifisch und von harmlosen Verdauungsbeschwerden anfangs nicht zu unterscheiden. Die Betroffenen betrachten die Beschwerden daher meist nicht als besorgniserregend (22). Schluckbeschwerden (Dysphagie oder Odynophagie) sind die häufigsten und typischsten Symptome des Ösophaguskarzinoms und der GEJ-Tumoren. Deswegen gilt dieses Krankheitszeichen auch als Leitsymptom. Anfangs treten die Beschwerden nur bei Aufnahme fester Nahrung auf, später stellen sie sich auch bei weicher und flüssiger Nahrung ein. Weitere Symptome, die jedoch meist erst bei fortgeschrittenen Tumoren auftreten, sind Regurgitation, rezidivierendes Erbrechen und Übelkeit. Zudem tritt häufig ein frühes Sättigungsgefühl oder vollständiger Appetitverlust auf. Als Folge dieser Symptome kann es bei den Betroffenen zu starkem Gewichtsverlust und Asthenie kommen. Ein weiteres Kennzeichen sind Schmerzen hinter dem Brustbein oder im Rücken. Diese treten auf, wenn der Tumor eine bestimmte Größe erreicht hat und auf Nervenfasern drückt. Auch gastrointestinale Blutungen, bemerkbar durch das Erbrechen von Blut oder Auftreten von Teerstuhl, können ein Anzeichen für ein Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs sein (3, 23).

### **Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms und des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs**

#### ***TNM-Klassifikation***

Die Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms und des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Metastasen (M) sowie den Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms – Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome (eingeschlossen Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs<sup>a</sup>)

<b>T: Tumorgröße und Ausdehnung</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Tumor in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina Propria, Muscularis mucosae oder Submukosa T1a Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae T1b Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen T4a Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum T4b Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
<b>N: Lymphknoten</b>	
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
<b>M: Metastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
a: Für die GEJ-Tumoren gibt es keine eigene TNM-Klassifikation. Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs Typ I und Typ II nach Siewert werden als Ösophaguskarzinome, Tumoren des Typs III als Magenkarzinome klassifiziert (3, 24). GEJ: Gastroösophagealer Übergang; M: Metastasis; N: Node; T: Tumor Quelle: Modifiziert nach (25)	

### **Stadiengruppierung des Ösophaguskarzinoms und des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs nach UICC**

Die Erkrankung lässt sich basierend auf der TNM-Klassifikation durch die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in vier Stadien einteilen. Die klinische Stadieneinteilung wird dabei separat für Plattenepithelkarzinome (Tabelle 3-2) und Adenokarzinome, Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen (Tabelle 3-3), dargestellt.

Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome – Plattenepithelkarzinome

<b>Stadium</b>	<b>Primärtumor (T)</b>	<b>Lymphknoten (N)</b>	<b>Metastasen (M)</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0-1	M0
Stadium II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadium IVA	T4	N0-2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1
M: Metastasis; N: Node; T: Tumor; Tis: Tumor in situ Quelle: Modifiziert nach (25)			

Tabelle 3-3: Klinische Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome – Adenokarzinome (eingeschlossen Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs<sup>a</sup>)

<b>Stadium</b>	<b>Primärtumor (T)</b>	<b>Lymphknoten (N)</b>	<b>Metastasen (M)</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N0	M0
Stadium III	T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
	T4a	N0-1	M0
Stadium IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1
a: Für die GEJ-Tumoren gibt es keine eigene TNM-Klassifikation. Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs Typ I und Typ II nach Siewert werden als Ösophaguskarzinome, Tumoren des Typs III als Magenkarzinome klassifiziert (3, 24). GEJ: Gastroösophagealer Übergang; M: Metastasis; N: Node; T: Tumor; Tis: Tumor in situ Quelle: Modifiziert nach (25)			

## **Histologische Klassifikation des Ösophaguskarzinoms**

Bei den malignen Tumoren des Ösophagus unterscheidet man histologisch zwei Haupttypen, das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom. Diese Subtypen machen mehr als 95 % der bösartigen Tumoren der Speiseröhre aus, nur sehr selten treten kleinzellige oder undifferenzierte Karzinome sowie Lymphome, Melanome, Karzinoid-Tumoren oder Sarkome auf (26). Beide Entitäten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Ätiologie, Pathogenese und Lokalisation. Plattenepithelkarzinome entwickeln sich aus Zellen der oberen Schicht der Schleimhaut des Ösophagus, welches sich aus einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel zusammensetzt. Obwohl sie auf der gesamten Länge des Ösophagus auftreten können, werden sie im proximalen und mittleren Ösophagus häufiger diagnostiziert (1, 16). Adenokarzinome hingegen bilden sich durch Entartung von drüsigen Schleimhautzellen und entstehen hauptsächlich aus Barrett-Schleimhaut im distalen Teil des Ösophagus und im Bereich des gastroösophagealen Übergangs (16).

### ***Siewert-Klassifikation***

Wesentlicher Bestandteil für die Planung von Diagnostik und Therapie ist, neben der histologischen Unterscheidung, die Lokalisation des Karzinoms. Dabei wird, in Abhängigkeit von der Lage im Brustkorb, unterteilt in zervikale und intrathorakale Tumoren, sowie abdominal lokalisierte Tumoren des gastroösophagealen Übergangs (3). Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs werden darüber hinaus nach Siewert in drei Formen untergliedert (25):

- Typ I: Adenokarzinome des distalen Ösophagus
- Typ II: Adenokarzinome der Kardia
- Typ III: Adenokarzinome distal der Kardia mit Infiltration des gastroösophagealen Übergangs

Sowohl in der allgemeinen Inzidenz als auch für das Verhältnis von Plattenepithel- zu Adenokarzinomen bestehen deutliche regionale Unterschiede. Das Plattenepithelkarzinom macht ca. 50 % aller Krebserkrankungen des Ösophagus in Deutschland aus (9) und ist auch weltweit weiterhin die vorherrschende histologische Form des Ösophaguskarzinoms (14). In den industrialisierten Ländern Europas, Nordamerikas und in Australien hat die Häufigkeit von Adenokarzinomen des Ösophagus in den letzten Jahrzehnten jedoch zugenommen (1, 3, 9) und übertrifft die Plattenepithelkarzinom-Raten bereits in mehreren Ländern der Europäischen Union (9, 15, 16). Auch in Deutschland ist der Anteil der Adenokarzinome im Ösophagus in den letzten Jahren auf über 40 % angestiegen (9). Auch die Inzidenz von Adenokarzinomen, die am gastroösophagealen Übergang entstehen, hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen (27).

### ***Adenokarzinome mit HER2-Expression***

Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat neben der Histologie und der Lokalisation des Tumors auch dessen HER2-Status. Aktuelle Leitlinien empfehlen daher bei Adenokarzinomen vor Einleitung der Therapie den HER2-Status zu bestimmen (3, 8).

In einer randomisierten Phase-III-Studie (ToGA-Studie) bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zeigte sich, dass die Addition des HER2-Antikörpers Trastuzumab zur Standard-Chemotherapie bei Patienten mit positivem HER2-Status eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 11,1 auf 13,8 Monate bewirkt. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt für Patienten, bei denen eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Amplifikation vorlagen (28).

Die Ergebnisse der ToGA-Studie führten dazu, dass die medikamentöse Therapie des metastasierten Magenkarzinoms und Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs erstmals aufgrund eines prädiktiven molekularbiologischen Faktors definiert wird. Die Kombination aus Trastuzumab und einer Chemotherapie mit Cisplatin und einem Fluoropyrimidin stellt nun den empfohlenen Behandlungsstandard für HER2-positiv Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs dar (3, 24). Die Wahl der Therapie orientiert sich jedoch sowohl am allgemein anerkannten Therapiestandard als auch am länderübergreifenden Stand zugelassener Arzneimittel. Die HER2-zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab ist nicht weltweit und länderübergreifend zugelassen. In Deutschland ist Trastuzumab ausschließlich für Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs zugelassen (29). Infolgedessen ist eine Verwendung zugelassener Kombinationschemotherapien der von Trastuzumab zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms vorzuziehen. Patienten mit HER2-positiven Adenokarzinomen, die von der Hinzunahme von Trastuzumab profitieren würden, stellen darüber hinaus nur einen eher geringen Anteil unter den Patienten mit Ösophaguskarzinom dar. Aus epidemiologischer Sicht geht man von einem Anteil von 13,0 %-17,0 % (30, 31) (siehe auch Abschnitt 3.2.4) HER2-positiver Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus aus, bei GEJ-Tumoren von einem Anteil von etwa 33 % (32). Es ist daher anzunehmen, dass in die Studie KEYNOTE 590 mehrheitlich Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen des Ösophagus eingeschlossen wurden, während Patienten mit HER2-positiven GEJ-Tumoren ausgeschlossen wurden.

### ***PD-L1-Expression als Biomarker für die Immuntherapie beim Ösophaguskarzinom***

In der Tumorthherapie gewinnen Proteine, die an der Regulation der körpereigenen Immunantwort beteiligt sind, sogenannte Immun-Checkpoints, zunehmend an Bedeutung. Der Programmed Cell Death 1 (PD-1)/PD-L1-Signalweg bildet einen solchen Immun-Checkpoint, über den Tumoren die körpereigene Immunantwort umgehen und weiter wachsen können (Immunevasion) (7, 33-35). PD-1 ist ein Oberflächenrezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird (36, 37). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2 (33), die auf Antigen-präsentierenden Zellen und auch von Tumorzellen oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können; so auch beim Ösophaguskarzinom (38, 39). Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt zu einer Inhibierung der T-Zell-Aktivität und somit zur Umgehung der körpereigenen Immunantwort (36, 37). Hier bietet sich ein Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen zur Wiederherstellung der anti-tumoralen T-Zell-Aktivität (36, 37). Anti-PD-1-Antikörper, wie Pembrolizumab und Nivolumab, binden an den PD-1-Rezeptor und unterbinden so die Interaktion des Rezeptors mit seinen Liganden (PD-L1 und PD-L2). Dadurch wird die T-Zell-Reaktion verstärkt, einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor (40, 41).

Der prädiktive Wert der PD-L1-Expression für den therapeutischen Nutzen von Pembrolizumab konnte bereits in verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen werden. Entsprechend verschiedener Tumorbiologien kann dabei die Expression von PD-L1 auf verschiedenen Zelltypen (Immun- und/oder Tumorzellen) maßgeblich für den prädiktiven Wert sein (38, 39, 42). Die Identifikation der für die jeweilige Tumorart maßgeblichen PD-L1-exprimierenden Zelltypen erfolgte in frühen Studien (Phase-I und II) durch die systematische Korrelation der PD-L1-Expression separat für Tumorzellen und Tumor plus Immunzellen mit dem Ansprechen auf die Pembrolizumab-Therapie (43, 44). Entsprechend wurden für Pembrolizumab zwei PD-L1-Auswertealgorithmen (sogenannte Scores) entwickelt: Der Tumor Proportion Score, angegeben in Prozent unter alleiniger Berücksichtigung der Tumorzell-PD-L1-Expression (TPS) (45) und der Combined Positive Score (CPS), der die PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen einbezieht (46), angegeben als Zahlenwert. So konnte beispielsweise mittels der Studien KEYNOTE 001, KEYNOTE 010 sowie KEYNOTE 024 für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) gezeigt werden, dass die Bestimmung der Tumorzell-PD-L1-Expression ausreicht, um die Wirksamkeit von Pembrolizumab anzureichern (47-49). Für andere Tumorentitäten konnte ein höherer prädiktiver Wert von PD-L1 für die Wirksamkeit von Pembrolizumab ermittelt werden, wenn die Expression auf Tumor- und Immunzellen zusammengenommen wurde, so zum Beispiel für das Urothelkarzinom, aber auch für das Ösophaguskarzinom (43, 44).

Die Rolle von PD-L1 als möglicher prädiktiver Biomarker für Pembrolizumab beim Ösophaguskarzinom wurde in einer Phase-I-Studie untersucht und die Ergebnisse konsequent in den folgenden Phase-II- (KEYNOTE 180) und Phase-III-Studien (KEYNOTE 181 und KEYNOTE 590) weiterverfolgt und umgesetzt (43, 50, 51). In der Studie KEYNOTE 180 konnte zudem ermittelt werden, dass die Wirksamkeit von Pembrolizumab ab einem CPS-Wert von  $\geq 10$  am besten angereichert wird, was in der Phase-III-Studie KEYNOTE 590 bestätigt werden konnte.

Das labortechnische Verfahren zur PD-L1-Bestimmung ist die Immunhistochemie (IHC), die die Bindung diagnostischer Primärantikörper an die entsprechenden Antigene (PD-L1 auf Tumor- und Immunzellen) nutzt. Das Verfahren wird unabhängig von der Verwendung des TPS- oder CPS-Auswertealgorithmus verwendet. Für die PD-L1 Testung können verschiedene Primärantikörper verwendet werden, für das Ösophaguskarzinom liegen hier bereits analytische Konkordanzuntersuchungen vor, die auf eine hohe Vergleichbarkeit der derzeit in pathologischen Routine gängigen PD-L1 Primärantikörper schließen lassen (MSD, Data on File, noch nicht veröffentlicht). Durch verstärkte Bestrebungen und Maßnahmen seitens der deutschen Pathologie, basierend auf der Implementierung von PD-L1 als prädiktivem Biomarker für das NSCLC, das Urothelkarzinom sowie die Kopf-Halstumore, sind die Grundlagen für eine hochqualitative und flächendeckende PD-L1-Testung in Deutschland weit vorangeschritten. Ringversuche mit der Möglichkeit der offiziellen Zertifizierung durch die Qualitätssicherungsinitiative in der Pathologie (QuIP) für pathologische Labore wurden bereits für das NSCLC (mit TPS-Auswertung), das Urothelkarzinom, das Triple-negative Mammakarzinom (TNBC) sowie die Kopf-Hals-Tumore (jeweils CPS-Auswertung) durchgeführt. Derzeit gibt es beispielsweise ca. 170 zertifizierte Pathologien für die PD-L1-

Testung beim NSCLC. Die zertifizierten Zentren sind öffentlich unter folgendem Link einsehbar: [https://www.quip.eu/de\\_DE/ringversuche/zertifizierte-institute](https://www.quip.eu/de_DE/ringversuche/zertifizierte-institute).

Weiterhin ist die Implementierung der PD-L1-Testung mit dem CPS-Auswertalgorithmus für die entsprechenden Tumorentitäten (z. B. Urothelkarzinom, TNBC, Kopf-Halstumoren und Ösophaguskarzinom) derzeit Gegenstand intensiver Trainings- und Implementierungsmaßnahmen in Deutschland.

### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) ohne vorherige systemische Therapie. Die Behandlung der Patienten erfolgt mit palliativer Therapieintention, eine Heilung ist nicht mehr möglich.

### **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.*

Ösophaguskarzinome machen ca. 1 % aller malignen Erkrankungen in Deutschland aus und sind gekennzeichnet durch einen aggressiven klinischen Verlauf. Trotz Fortschritten in Diagnose und Behandlung zählt das Ösophaguskarzinom nach wie vor zu den Krebserkrankungen mit schlechten Überlebensaussichten. Dies liegt vor allem darin begründet, dass nur jeder dritte Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert wird und eine Heilung in der palliativen Situation nicht möglich ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei nur ca. 23 %, das mediane Gesamtüberleben bei Patienten im Stadium IV liegt unter einem Jahr (3, 9). Die Prognose bei Tumoren des gastroösophagealen Übergangs wird als noch schlechter angesehen.

Somit besteht bei Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom und Tumoren des gastroösophagealen Übergangs ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Der Fokus der Therapie liegt darin, das Gesamtüberleben zu verlängern und die auftretenden Krankheitssymptome zu verzögern. Weiterhin ist ein akzeptables Nebenwirkungsprofil von großer Bedeutung, da in der palliativen Situation dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert zukommt (52).

### **Aktuelle Therapieoptionen Erstlinientherapie**

Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs sind begrenzt. Für den Großteil der Patienten stellt eine palliative systemische Chemotherapie den Behandlungsstandard dar. Dabei werden die Wirkstoffe individuell in Kombinationstherapien eingesetzt, da sowohl aufgrund des Histologiebefundes (Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom) als auch der individuellen Patientencharakteristika keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden kann. Viele Patienten sind bei Diagnosestellung bereits in einem reduzierten Allgemeinzustand, schwere Mangelernährung ist besonders beim Plattenepithelkarzinom häufig. Weitere wichtige Faktoren für die Auswahl des Therapieregimes sind neben dem Allgemeinzustand der Patienten auch das Alter, Begleiterkrankungen, die Nebenwirkungen der Therapie sowie die individuelle Situation des Patienten (3, 8). Bei Bedarf kann diese Therapie durch lokale Therapiemaßnahmen (z. B. Stents) oder supportive Maßnahmen – wie die Behandlung mit Analgetika oder parenterale Ernährung – ergänzt werden (3, 8).

#### ***Plattenepithelkarzinom***

Patienten mit einem metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus kann eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden. Vorrangiges Ziel ist hierbei der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als Behandlungsstandard gilt eine Kombinations-Chemotherapie aus einem Platin-Derivat und einem Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabin). Darüber hinaus mangelt es jedoch an wirksamen Therapiealternativen, die als Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt werden können. Aufgrund der fehlenden Evidenz erfolgen viele Empfehlungen in Analogie zu Plattenepithelkarzinomen aus dem Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO)-Bereich (3, 8).

#### ***Adenokarzinom***

In der vorliegenden Indikation empfehlen die deutschen Leitlinien für Adenokarzinome eine ganze Reihe von Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Zweifach- und Dreifachtherapien (3, 8).

Eine bessere Wirksamkeit weisen Dreifachkombinationen mit zusätzlich Docetaxel oder Epirubicin auf, allerdings gehen diese mit einer vermehrten Toxizität einher. Die Entscheidung zwischen Zwei- oder Dreifachtherapie muss daher patientenindividuell getroffen werden. Hierbei kommen u. a. folgende Kombinationen in Betracht: S-1 oder Capecitabin mit Cisplatin, infusionales 5-FU mit Folinsäure und Cisplatin, Epirubicin mit Cisplatin und Capecitabin oder infusionalem 5-FU, Epirubicin mit Oxaliplatin und Capecitabin oder infusionalem 5-FU, Docetaxel mit Cisplatin und infusionalem 5-FU oder die Kombination aus 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (3, 8). Von den in den Leitlinien genannten Wirkstoffen sind jedoch nur 5-FU, Docetaxel und Cisplatin im Anwendungsgebiet zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Auch bei den HER2-positiven Adenokarzinomen des Ösophagus besteht eine Diskrepanz zwischen Zulassung und Leitlinienempfehlungen. Basierend auf den Ergebnissen der ToGA-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wird eine Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie und Capecitabin oder 5-FU empfohlen (8). Zugelassen sind jedoch nur Cisplatin und 5-FU, während Trastuzumab in Deutschland ausschließlich für Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs zugelassen ist (29).

Patienten mit metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren GEJ-Tumoren wurden in vielen Studien zum Ösophaguskarzinom oder zum Magenkarzinom eingeschlossen, selten jedoch als eigenständige Entität untersucht (17). Die Therapieempfehlungen entsprechen daher auch jenen zur Therapie des Ösophagus- bzw. Magenkarzinoms. Auch für Patienten mit HER2-positiven Tumoren des gastroösophagealen Übergangs stellt daher die Kombination aus Trastuzumab und einer Chemotherapie mit Cisplatin und einem Fluoropyrimidin den empfohlenen Behandlungsstandard dar (3, 8). Diese machen jedoch nur einen eher geringen Anteil der Patienten aus, der Großteil der Patienten profitiert von dieser Behandlung vermutlich nicht.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab**

Trotz des Einsatzes diverser Chemotherapiekombinationen bleibt die Prognose für Patienten mit rezidivierendem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom ungünstig (8). Auch intensive Therapieschemata können nur bei 10 %-15 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen hervorrufen oder das mediane Überleben über ein Jahr hinaus verlängern (53). Wie bereits beschrieben, leiden Patienten mit einem fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom meist unter einer hohen Symptomlast. Durch das schnelle Fortschreiten der Erkrankung verschlechtern sich Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität rasch. Im Vergleich zu Best-Supportive-Care haben die systemischen Behandlungen der letzten Jahrzehnte nur zu einer bescheidenen Verbesserung geführt. Entsprechend besteht in dieser Indikation ein großer Bedarf nach einem wirksamen und sicheren Arzneimittel, das die Prognose der Patienten mit Ösophaguskarzinom verbessern kann. Zentrale Ziele sind dabei eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Linderung der auftretenden Krankheitssymptome, insbesondere der Schmerzen, und eine Verzögerung des Auftretens weiterer Symptome sowie die Aufrechterhaltung einer guten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

### ***Palliative Chemotherapie***

Insbesondere bei den empfohlenen Therapien zur Erstlinienbehandlung des HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Neben den Wirkstoffen 5-FU, Docetaxel und Cisplatin gibt es keine weiteren zugelassenen Substanzen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Empfehlung anderer Wirkstoffe, die im vorliegenden Anwendungsgebiet off-label eingesetzt werden, beruht auf Ergebnissen von Magenkarzinomstudien, bei denen Patienten mit Adenokarzinomen des

distalen Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs als (häufig kleinere) Subgruppe eingeschlossen wurden.

### ***Zielgerichtete Therapien***

Insbesondere auch im Hinblick auf die Verfügbarkeit von zielgerichteten Therapien sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt. In Deutschland ist bislang nur Ramucirumab alleine oder in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Zweitlinie zugelassen (29). Weitere Studien mit anderen zielgerichteten Substanzen wie Lapatinib, Cetuximab, Panitumumab, Bevacizumab, Everolimus, Gefitinib und Rilotumumab zeigten weder in der Erstlinien- noch in der Zweitlinientherapie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und somit keine Verbesserung der Prognose (54-61).

### ***Immuntherapien***

Einen besonderen Stellenwert haben Immuntherapien in der Tumorthherapie erlangt. Der Fokus liegt dabei auf den PD-1/PD-L1-Inhibitoren, die bei einem akzeptablen Toxizitätsprofil bei einer Vielzahl von metastasierenden soliden Tumoren wirksam sind. Doch trotz zahlreicher Zulassungen der Immuntherapie bei anderen Krebsentitäten, gab es bisher nur wenige Zulassungen bei gastrointestinalen Erkrankungen. Weder in der neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung von resektablen Tumoren noch in der Erstlinienbehandlung von inoperablen lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinomen oder Tumoren des gastroösophagealen Übergangs spielen Immuntherapeutika derzeit eine Rolle (62).

Neuere klinische Studien konnten jedoch eine vielversprechende Aktivität des Immun-Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs zeigen.

So konnte in einer Phase-II-Studie mit Pembrolizumab in Patienten mit vorbehandelten Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (KEYNOTE 059, Kohorte I) gezeigt werden, dass die Pembrolizumab-Monotherapie ein dauerhaftes Ansprechen bei kontrollierbarer Sicherheit bewirkt (63). In der gleichen Studie (KEYNOTE 059, Kohorte II und III) konnte die Anti-Tumor-Aktivität und das moderate Toxizitätsprofil von Pembrolizumab als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin plus 5-FU oder Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittenen GEJ-Tumoren auch in der Erstlinienbehandlung bestätigt werden. Die objektive Ansprechrate betrug 25,8 % in der Monotherapie und 60,0 % in der Kombinationstherapie (64).

Darüber hinaus konnte für Pembrolizumab in der Indikation Ösophaguskarzinom in den klinischen Studien KEYNOTE 028 und KEYNOTE 180 bei guter Verträglichkeit eine lang anhaltende Antitumoraktivität nachgewiesen werden. In der Phase-IB-Studie KEYNOTE 028 wurde die Wirkung von Pembrolizumab bei Patienten mit PD-L1 positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom in der Zweitlinie untersucht. Hier zeigte sich eine Gesamtansprechrate von 30 % bei einer medianen Ansprechdauer von 15 Monaten (50). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Phase-II-Studie KEYNOTE 180 bei stark

vorbehandelten Patienten (zwei oder mehr systemische Vortherapien) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom erzielt (51).

Pembrolizumab ist somit ein vielversprechender neuer und zielgerichteter Ansatzpunkt für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinomen oder HER2-negativen Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs ohne vorherige Therapie. Nach derzeitigem Kenntnisstand führt Pembrolizumab zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie einem dauerhaften Ansprechen bei insgesamt guter Verträglichkeit. Mit Pembrolizumab stünde daher ein Immuntherapeutikum zur Verfügung, das geeignet wäre den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet mit limitierten Therapieoptionen bei ungünstiger Prognose zu decken.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Tumorentitäten in zwei Lokalisationen: dem Ösophagus (ICD-10 C15) und dem gastroösophagealen Übergang. Letzterer wird im Rahmen der ICD-10-Klassifikation den Magenkarzinomen (ICD-10 C16.0 – Kardia einschließlich des gastroösophagealen Übergangs) zugeordnet. Da keine gesonderten Auswertungen für die Kodierung C16.0 öffentlichen Quellen entnommen werden können, fußen die Angaben in diesem Abschnitt zum Teil auf Daten für das Magenkarzinom insgesamt (ICD-10 C16), wobei eine Annäherung an Karzinome des gastroösophagealen Übergangs möglich ist. Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen ist in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 zusammengefasst. Einen umfassendsten Überblick hierzu bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) (65). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 herangezogen (9). In Ermangelung spezifischer Datenerhebungen können für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs nur eingeschränkt Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz präsentiert werden.

Tabelle 3-4: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Karzinome des Ösophagus (ICD-10 C15) und des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) für Deutschland

Maßzahl	Ösophaguskarzinom				Karzinom des gastroösophagealen Übergangs <sup>a</sup>			
	2015		2016		2015		2016	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	1.637	5.671	1.604	5.464	1.044	3.666	975	3.421
Rohe Erkrankungsrate <sup>b</sup>	4,1	13,9	4,2	13,7	2,5	9,0	2,3	8,4
Altersstandardisierte Erkrankungsrate <sup>b, c</sup>	2,3	9,6	2,4	9,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Medianes Erkrankungsalter	71	67	71	67	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sterbefälle	1.238	4.269	1.245	4.434	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rohe Sterberate <sup>b</sup>	3,0	10,6	3,0	10,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Standardisierte Sterberate <sup>b, c</sup>	1,5	7,1	1,5	7,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
5-Jahres-Prävalenz	2.750	9.775	2.787	9.907	2.269	7.572	2.193	7.486
Rohe Prävalenzrate <sup>a</sup>	6,6	24,1	6,7	24,3	5,4	18,7	5,2	18,4

a: Für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) liegen keine gesonderten Auswertungen des ZfKD vor. Daher basieren die vorliegenden Angaben auf einer eigenen Schätzung. Für die Schätzung der Inzidenzfallzahlen wurden die für das Magenkarzinom insgesamt (ICD-10 C16) berichteten Fallzahlen mit dem des ZfKD berichteten Anteils an Karzinomen der Kardia verrechnet (Frauen: 17 %; Männer: 37 %). Für die Schätzung der rohen Rate wurden die jeweiligen Fallzahlen mit den jahres- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungsständen verrechnet (Stand 31. Dezember 2015 bzw. 31. Dezember 2016). Für die Schätzung der Prävalenzparameter wurde das gleiche Vorgehen gewählt.

b: Je 100.000 Einwohner.

c: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976).

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; k. A.: keine Angabe; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Quellen: (9, 65, 66).

Tabelle 3-5: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus (ICD-10 C15) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2015-2016) <sup>a, b</sup>	22 (10-33)	19 (13-27)	16 (7-25)	12 (8-18)
Relative Überlebensrate (2015-2016) <sup>b</sup>	24 (11-36)	22 (14-31)	21 (11-35)	17 (11-24)

a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben.  
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer).  
Quelle: (9)

Männer erkranken in allen Altersklassen wesentlich häufiger als Frauen. Bei Frauen tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf, bei Männern im Alter von 80-84 Jahren (siehe Abbildung 1). Das mediane Erkrankungsalter bei Männern lag im Jahr 2016 bei 67 Jahren und bei Frauen bei 71 Jahren (9). Für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs liegen keine gesonderten Auswertungen vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass die für das Magenkarzinom beobachteten Trends auch auf diese Gruppe der Tumoren allgemein zutreffen. Demnach würde sich ein ähnliches Bild wie beim Ösophaguskarzinom ergeben, bei dem Männer wesentlich häufiger als Frauen erkranken. Für beide Geschlechter tritt die Erkrankung am häufigsten bei einem Alter über 85 Jahren auf (9).

Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2015–2016  
je 100.000

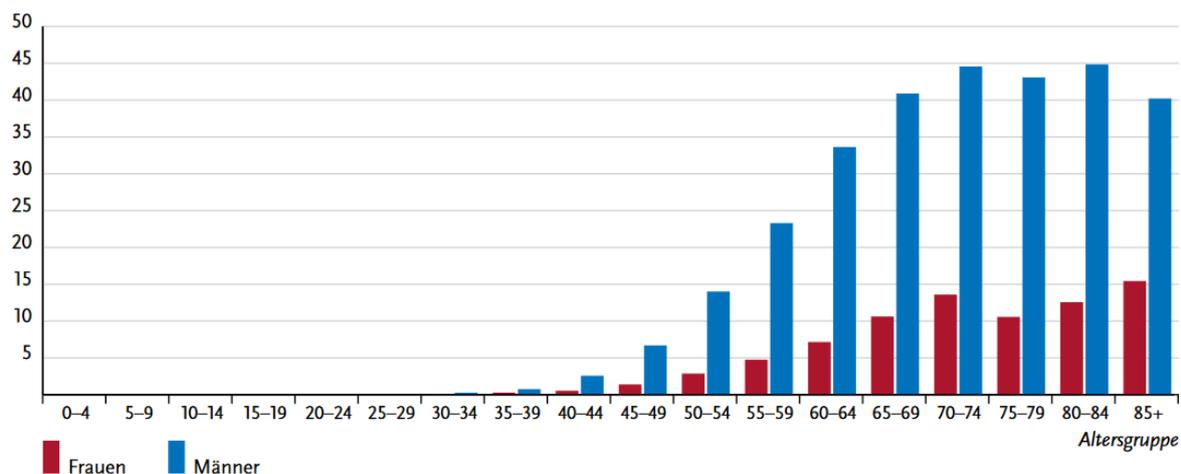


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Karzinome des Ösophagus (ICD-10 C15) in Deutschland für die Jahre 2015-2016

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (9)

## **Inzidenz – Datenbasis RKI**

### ***Ösophaguskarzinom***

Im Jahr 2016 erkrankten 7.068 Personen an einem Ösophaguskarzinom (Frauen: 1.604; Männer: 5.464; siehe Tabelle 3-4). Für das Jahr 2020 prognostizierte das RKI ca. 7.900 Neuerkrankungen (Frauen: 1.800; Männer: 6.100) (9).

### ***Karzinom des gastroösophagealen Übergangs***

Für das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs liegt keine Prognose vor. Wendet man auf die für das Magenkarzinom berichtete Inzidenz den Anteil an Tumoren der Kardia an (Frauen: 17 %; Männer: 37 %), ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 4.396 Neuerkrankungen (Frauen: 975; Männer: 3.421; siehe Tabelle 3-4). Bezogen auf die Prognose des RKI für das Jahr 2020, ergeben sich 4.211 Neuerkrankungen (Frauen: 918; Männer: 3.293) (9, 66, 67).

## **Prävalenz – Datenbasis RKI**

### ***Ösophaguskarzinom***

Im Jahr 2016 lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Ösophaguskarzinom in Deutschland bei 12.694 (Frauen: 2.787; Männer: 9.907; siehe Tabelle 3-4).

### ***Karzinom des gastroösophagealen Übergangs***

Für das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs liegen keine gesonderten Auswertungen vor. Wendet man auf die 5-Jahres-Prävalenz für das Magenkarzinom (insgesamt: 33.132; Frauen: 12.900; Männer: 20.232) jedoch den Anteil an Tumoren der Kardia unter den Magenkarzinomen an (Frauen: 17 %; Männer: 37 %), ergibt sich für das Jahr 2016 eine 5-Jahres-Prävalenz von 9.679 (Frauen: 2.193; Männer: 7.486; siehe Tabelle 3-4) (9, 66, 67).

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

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022-2026 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022-2026 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für Karzinome des Ösophagus der letzten fünf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-6). Für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs liegen keine gesonderten Auswertungen vor. Die Schätzungen erfolgen hier in einem ersten Schritt basierend auf den Inzidenz- und Prävalenzangaben für das Magenkarzinom insgesamt. In einem zweiten Schritt werden für die Abschätzung der Entwicklung der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs die geschlechtsspezifischen

Anteile an Karzinomen der Kardia (Frauen: 17 %; Männer: 37 %) unter der Annahme angewandt, dass sich diese in den kommenden Jahren nicht ändern werden.

Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) und Magenkarzinoms (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2012-2016

Jahr	Geschlecht	Ösophaguskarzinom				Magenkarzinom			
		Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2013	weiblich	1.461	3,5	2.486	6,0	6.474	15,7	13.706	33,3
	männlich	5.072	12,9	8.950	22,6	9.663	24,5	20.145	50,9
2014	weiblich	1.605	3,9	2.590	6,3	6.241	15,1	13.578	32,8
	männlich	5.557	14,0	9.414	23,6	9.584	24,1	20.239	50,8
2015	weiblich	1.637	3,9	2.750	6,6	6.141	14,8	13.346	32,0
	männlich	5.671	14,1	9.775	24,1	9.907	24,7	20.464	50,5
2016	weiblich	1.604	3,8	2.787	6,7	5.733	13,7	12.900	30,8
	männlich	5.464	13,5	9.907	24,3	9.245	22,8	20.232	49,7
2017	weiblich	1.587	3,8	2.809	6,7	6.034	14,4	12.645	30,1
	männlich	5.436	13,3	9.865	24,2	9.458	23,2	20.147	49,3

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quelle: (65)

## Veränderung der Inzidenz

### Ösophaguskarzinom

In der Datenerhebung der Jahre 2013-2017 zeigte sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen eine nahezu konstante Zahl an Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-6).

Daher wurde der Wert der rohen Rate für das Jahr 2017 von 13,3 pro 100.000 Einwohnern bei den Männern und 3,8 pro 100.000 Einwohnern bei den Frauen als konstant in den kommenden Jahren angenommen.

Die Inzidenz (Fallzahl) für das aktuelle Kalenderjahr 2021 und die kommenden fünf Jahre (2022-2026) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2021 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 7.088 Neuerkrankungen (Frauen: 1.606; Männer: 5.482; siehe Tabelle 3-7).

### ***Karzinom des gastroösophagealen Übergangs***

In der Datenerhebung der Jahre 2013-2017 zeigte sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ein klarer Rückgang der Neuerkrankungen an einem Magenkarzinom (siehe Tabelle 3-6).

Da für die Jahre 2018-2021 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose in den Jahren 2021-2026 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2013-2017. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen:  $y = -0,4x + 15,94$ ;  $R^2 = 0,7105$

Rohe Inzidenzrate für Männer:  $y = -0,39x + 25,03$ ;  $R^2 = 0,5567$

Die Inzidenz (Fallzahl) für das aktuelle Kalenderjahr 2021 und die kommenden fünf Jahre (2022-2026) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl kalkuliert. Für die Schätzung der spezifischen Fallzahlen für das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs werden die geschlechtsspezifischen Anteile von 17 % für die Frauen bzw. 37 % für die Männer auf die Gesamtzahl für das Magenkarzinom angewendet. Für das Jahr 2021 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 4.169 Neuerkrankungen (Frauen: 886; Männer: 3.283; siehe Tabelle 3-7).

### **Veränderung der Prävalenz**

#### ***Ösophaguskarzinom***

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2013-2017) kam es sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern zu einem Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz (siehe Tabelle 3-6).

Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2021-2026 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer zunehmenden Prävalenz ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2013-2017 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2021-2026 extrapoliert. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Prävalenzrate für Frauen:  $y = 0,18x + 5,92$ ;  $R^2 = 0,871$

Rohe Prävalenzrate für Männer:  $y = 0,39x + 22,59$ ;  $R^2 = 0,7713$

Die Prävalenz (Fallzahl) für das aktuelle Kalenderjahr 2021 und die kommenden fünf Jahre (2022-2026) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2021 ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 13.944 (Frauen: 3.186; Männer: 10.758; siehe Tabelle 3-7).

***Karzinom des gastroösophagealen Übergangs***

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2013-2017) kam es sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern zu einer Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz (siehe Tabelle 3-6).

Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2021-2026 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer abnehmenden Prävalenz ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2013-2017 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2021-2026 extrapoliert. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Prävalenzrate für Frauen:  $y = -0,84x + 34,32$ ;  $R^2 = 0,9827$

Rohe Prävalenzrate für Männer:  $y = -0,43x + 51,53$ ;  $R^2 = 0,9282$

Die Prävalenz (Fallzahl) für das aktuelle Kalenderjahr 2021 und die kommenden fünf Jahre (2022-2026) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für die Schätzung der spezifischen Fallzahlen für das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs werden die geschlechtsspezifischen Anteile von 17 % für die Frauen bzw. 37 % für die Männer auf die Gesamtzahl für das Magenkarzinom angewendet. Für das Jahr 2021 ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 9.191 (Frauen: 1.922; Männer: 7.269; siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) und des Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) für Deutschland für das Jahr 2021-2026

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2 <sup>a</sup> )	Ösophaguskarzinom				Karzinom des gastroösophagealen Übergangs			
			Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2021	weiblich	42.257	1.606	3,8	3.186	7,5	886	2,1	1.922	4,5
	männlich	41.219	5.482	13,3	10.758	26,1	3.282	8,0	7.269	17,6
2022	weiblich	42.292	1.607	3,8	3.265	7,7	858	2,0	1.864	4,4
	männlich	41.269	5.489	13,3	10.932	26,5	3.226	7,8	7.212	17,5
2023	weiblich	42.308	1.608	3,8	3.342	7,9	830	2,0	1.804	4,3
	männlich	41.299	5.493	13,3	11.101	26,9	3.169	7,7	7.151	17,3
2024	weiblich	42.305	1.608	3,8	3.418	8,1	801	1,9	1.743	4,1
	männlich	41.310	5.494	13,3	11.265	27,3	3.110	7,5	7.088	17,2
2025	weiblich	42.283	1.607	3,8	3.493	8,3	772	1,8	1.682	4,0
	männlich	41.301	5.493	13,3	11.424	27,7	3.050	7,4	7.020	17,0
2026	weiblich	42.241	1.605	3,8	3.565	8,4	743	1,8	1.620	3,8
	männlich	41.272	5.489	13,3	11.577	28,1	2.988	7,2	6.950	16,8

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000.  
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quellen: (67, 68)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie	608-914	535-805
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus internationalen Studien herangezogen. Diese Angaben sind mit Unsicherheit behaftet und können sowohl eine Über- als auch Unterschätzung darstellen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt getrennt nach Ösophaguskarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Übergangs analog Abbildung 2 und Abbildung 3.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich durch die Addition der in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-26 dargestellten Teilpopulationen.

In den Tabellen sind gerundete Werte angegeben, die Berechnungen erfolgten jedoch mit den nicht gerundeten Werten. Dadurch können sich in den Tabellen geringfügige Diskrepanzen, beispielsweise bei der Aufsummierung, ergeben.

## Ösophaguskarzinom

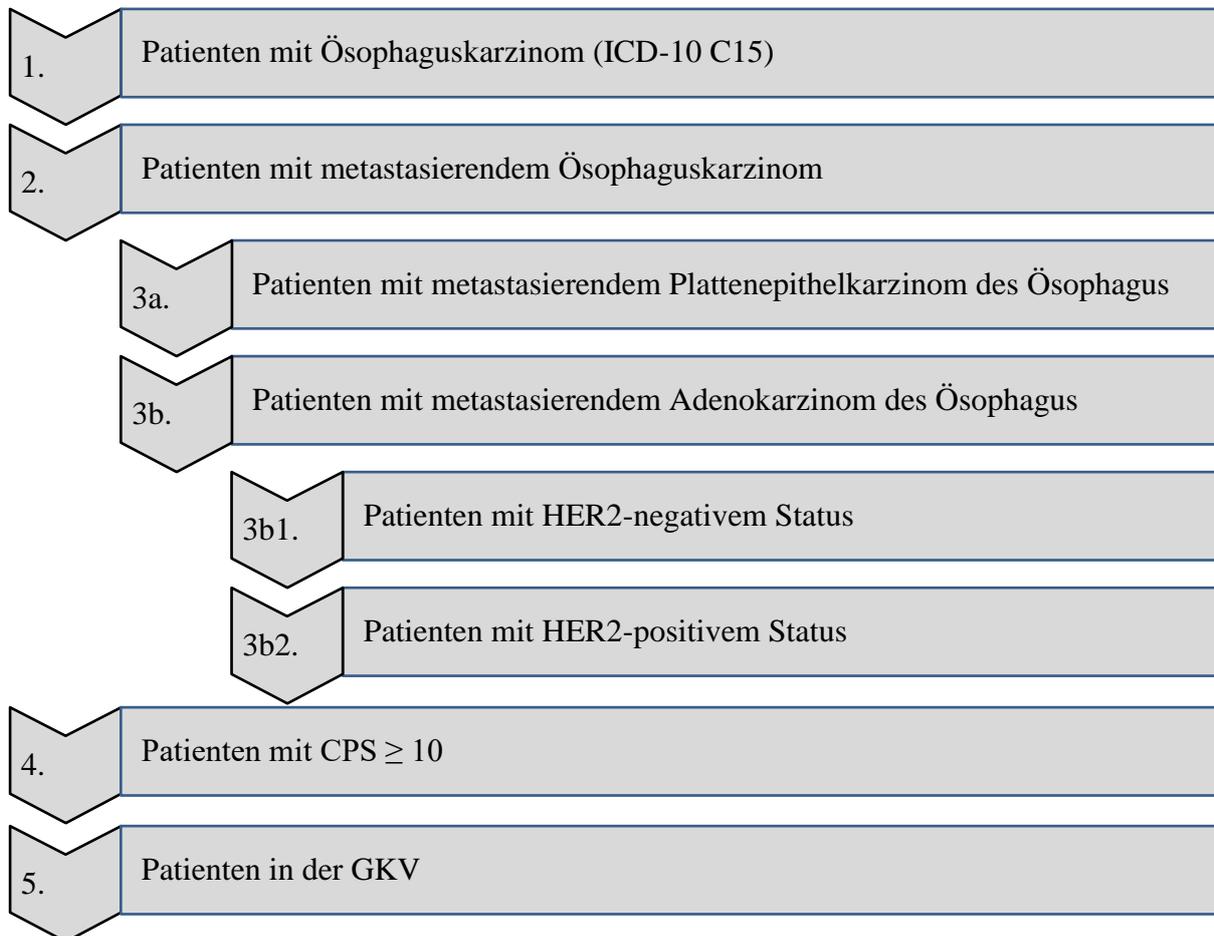


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation – Ösophaguskarzinom

CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

### **Schritt 1: Anzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15)**

Für die Schätzung der Anzahl der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, die im Jahr 2021 zu behandeln sind, wird die errechnete Inzidenz für das Jahr 2021 herangezogen. Die Prognose der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 3,4 % sehr schlecht (2). Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom versterben innerhalb eines Jahres (69). Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Erstlinienbehandlung handelt, kommen alle inzidenten Patienten für eine Behandlung in Betracht. Für das Jahr 2021 ergibt sich die in Tabelle 3-9 dargestellte berechnete Anzahl an zu behandelnden Patienten mit einem Ösophaguskarzinom.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15)

	<b>Inzidenz 2021 (n)</b>
Frauen	1.606
Männer	5.482
Patienten mit einem Ösophaguskarzinom	7.088
n: Anzahl der Patienten Quelle: Tabelle 3-7	

**Schritt 2: Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose im metastasierenden Stadium IV**

Ösophaguskarzinome werden meist in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (9) und bei einem Teil der Patienten sind bereits bei der Erstdiagnose Metastasen vorhanden. Patienten, die medizinisch nicht operabel sind oder deren Ösophaguskarzinom als nicht resektabel eingeschätzt wird, die jedoch noch keine Metastasen entwickelt haben, können noch mit Radio-Chemotherapie mit kurativer Zielsetzung behandelt werden (8). Da das vorliegende Anwendungsgebiet sich auf nicht kurativ behandelbare Erkrankungen bezieht (70, 71), werden bei der Ableitung der Zielpopulation nur Patienten im Stadium IV berücksichtigt. Der Anteil an Patienten, die bei Erstdiagnose bereits Metastasen aufweisen, beträgt bei Frauen 24 % und bei Männern 29 % (9). Hieraus und aus der Inzidenz für 2021 (Tabelle 3-9) ergeben sich die in Tabelle 3-10 dargestellten Zahlen für die Anzahl der Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15)

	<b>Inzidenz 2021 (n)</b>
Frauen	385
Männer	1.590
Patienten mit einem metastasierenden Ösophaguskarzinom	1.975
n: Anzahl der Patienten Quellen: Tabelle 3-9, (9)	

**Schritt 3a: Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Plattenepithelkarzinom des Ösophagus**

Zur Bestimmung des Anteils der Plattenepithelkarzinome an den metastasierenden Ösophaguskarzinomen wurden Daten des ZfKD im RKI, der Krebsregister für Bayern, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Schleswig-Holstein und das Saarland sowie die Publikation Kraywinkel 2020 (72) herangezogen. Sofern keine Gesamtzahlen angegeben waren, wurden die Werte für Frauen und Männer gemittelt. Der höchste und niedrigste Gesamtwert wurde zur Bildung der Spanne herangezogen.

Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Quelle/Referenz	Gesamt
Zentrum für Krebsregisterdaten (73)	49,5 % <sup>a</sup>
Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014 (74)	59,9 % <sup>a</sup>
Krebs in Hessen im Jahr 2016 (75)	36,5 %
Krebs in Niedersachsen im Jahr 2017-2018 (76)	44,9 % <sup>a</sup>
Krebs in Nordrhein-Westfalen 2018 (Online-Jahresbericht) (77)	40,8 %
Krebs in Schleswig-Holstein 2015-2017 (78)	46,3 % <sup>a</sup>
Krebsregister Saarland (79)	44,0 %
Kraywinkel 2020 (72)	44,5 % <sup>a</sup>
<b>Spanne</b>	<b>36,5-59,9 %</b>
a: Werte für Frauen und Männer gemittelt	

Multipliziert man die in Tabelle 3-11 ermittelte Spanne für den Anteil der Plattenepithelkarzinome mit der in Schritt 2 ermittelten Anzahl der Patienten mit einem metastasierenden Ösophaguskarzinom (Tabelle 3-10), erhält man die in Tabelle 3-12 dargestellte Spanne für die Anzahl der Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

	Anzahl der Patienten (Spanne)
Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	721-1.183

### **Schritt 3b: Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Adenokarzinom des Ösophagus**

Zur Bestimmung des Anteils der Adenokarzinome an den metastasierenden Ösophaguskarzinomen wurden Daten des ZfKD im RKI, der Krebsregister für Bayern, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Schleswig-Holstein und das Saarland sowie die Publikation Kraywinkel 2020 (72) herangezogen. Sofern keine Gesamtzahlen angegeben waren, wurden die Werte für Frauen und Männer gemittelt. Der höchste und niedrigste Gesamtwert wurde zur Bildung der Spanne herangezogen.

Tabelle 3-13: Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Adenokarzinom des Ösophagus

Quelle/Referenz	Gesamt
Zentrum für Krebsregisterdaten (73)	41,0 % <sup>a</sup>
Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014 (74)	34,5 % <sup>a</sup>
Krebs in Hessen im Jahr 2016 (75)	55,3 %
Krebs in Niedersachsen im Jahr 2017-2018 (76)	38,1 % <sup>a</sup>
Krebs in Nordrhein-Westfalen 2018 (Online-Jahresbericht) (77)	46,1 %
Krebs in Schleswig-Holstein 2015-2017 (78)	45,9 % <sup>a</sup>
Krebsregister Saarland (79)	45,0 %
Kraywinkel 2020 (72)	42,0 % <sup>a</sup>
<b>Spanne</b>	<b>34,5-55,3 %</b>
a: Werte für Frauen und Männer gemittelt	

Multipliziert man die in Tabelle 3-13 ermittelte Spanne für den Anteil der Adenokarzinome mit der in Schritt 2 ermittelten Anzahl der Patienten mit einem metastasierenden Ösophaguskarzinom (Tabelle 3-10), erhält man die in Tabelle 3-14 dargestellte Spanne für die Anzahl der Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus

	Anzahl der Patienten (Spanne)
Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus	681-1.092

*Schritt 3b1: Anteil der Patienten mit einem HER2-negativen metastasierenden Adenokarzinom des Ösophagus*

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten mit einem HER2-negativen metastasierenden Adenokarzinom des Ösophagus wird von der Anzahl der Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus (Tabelle 3-14) die Anzahl der Patienten mit einem HER2-positiven metastasierenden Adenokarzinom des Ösophagus abgezogen. Um diese Anzahl zu ermitteln wurde eine Handsuche nach Veröffentlichungen durchgeführt, die den Anteil von HER2-positiven Tumoren an Adenokarzinomen des Ösophagus untersuchen. Die Vorgehensweise ist im nachfolgenden Abschnitt Schritt 3b2 genauer dargestellt, das Ergebnis findet sich in Tabelle 3-17. Für die Anzahl der Patienten mit einem HER2-negativen metastasierenden Adenokarzinom des Ösophagus ergibt sich die in Tabelle 3-15 dargestellte Spanne.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus

	<b>Anzahl der Patienten (Spanne)</b>
Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus	593-907
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	

*Schritt 3b2: Anteil der Patienten mit einem HER2-positiven metastasierenden Adenokarzinom des Ösophagus*

Um den Anteil der Patienten mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus zu ermitteln, wurde eine Handsuche nach Veröffentlichungen durchgeführt, die den Anteil von HER2-positiven Tumoren an Adenokarzinomen des Ösophagus untersuchen. Die identifizierten Publikationen und die dort berichteten Anteile HER2-positiver Tumoren sind in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Anteil der Patienten mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus

<b>Publikation</b>	<b>Anteil HER2-positiver Tumoren</b>
Plum et al. 2019 (80)	14,9 %
Reichelt et al. 2007 (81)	15,0 %
Langer et al. 2006 (82)	16,0 %
Yoon et al. 2012 (31)	17,0 %
Salem et al. 2018 (30)	13,0 %
<b>Spanne</b>	<b>13-17 %</b>
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	

Kombiniert man nun die Spannen für das metastasierende Adenokarzinom des Ösophagus (Tabelle 3-14) und den Anteil HER2-positiver Tumoren (Tabelle 3-16), so ergibt sich die in Tabelle 3-17 dargestellte Spanne für die Anzahl der Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus

	<b>Anzahl der Patienten (Spanne)</b>
Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus	89-186
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	

**Schritt 4: Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10)**

Für die Abgrenzung der Population mit CPS  $\geq$  10 wurde ein Schätzwert aus dem SAPHIR-Register (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04290806>) herangezogen (67, 83). Es wurde für die getesteten Patienten ein Anteil von Tumoren mit CPS  $\geq$  10 von 26,7 % für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und von 31,6 % für das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ermittelt. Da für das Adenokarzinom des Ösophagus keine Zahlen verfügbar sind, wird hierfür mit einer Spanne zwischen diesen beiden Werten gerechnet. Es ergeben sich die in Tabelle 3-18 genannten Werte.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom mit CPS  $\geq$  10

	<b>Anzahl der Patienten (Spanne)</b>	<b>Anzahl der Patienten mit CPS <math>\geq</math> 10 (Spanne)</b>
Schritt 4a: Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Schritt 3a, Tabelle 3-12)	721-1.183	192-316
Schritt 4b1: Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus (Schritt 3b1, Tabelle 3-15)	593-907	158-286
Schritt 4b2: Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus (Schritt 3b2, Tabelle 3-17)	89-186	24-59
<b>Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom mit CPS <math>\geq</math> 10 gesamt</b>		<b>374-660</b>
CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2		

**Schritt 5: GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der Anteil der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich 2021 auf 73.274.000 Personen (84). Zudem lebten gemäß dem Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes zum Stand vom 30.06.2021 83.129.285 Menschen in Deutschland (85). Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,1 %. Daraus ergeben sich die in Tabelle 3-19 dargestellten Zahlen für die Anzahl der Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom mit CPS  $\geq$  10 in der GKV.

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom mit CPS  $\geq$  10 in der GKV

	<b>Anzahl der Patienten (Spanne)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV (Spanne)</b>
Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit CPS $\geq$ 10 (Schritt 4a, Tabelle 3-18)	192-316	169-278
Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus mit CPS $\geq$ 10 (Schritt 4b1, Tabelle 3-18)	158-286	139-252
Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus mit CPS $\geq$ 10 (Schritt 4b2, Tabelle 3-18)	24-59	21-52
<b>Patienten mit metastasierendem Ösophaguskarzinom in der GKV gesamt</b>		<b>329-582</b>
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2		

## Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

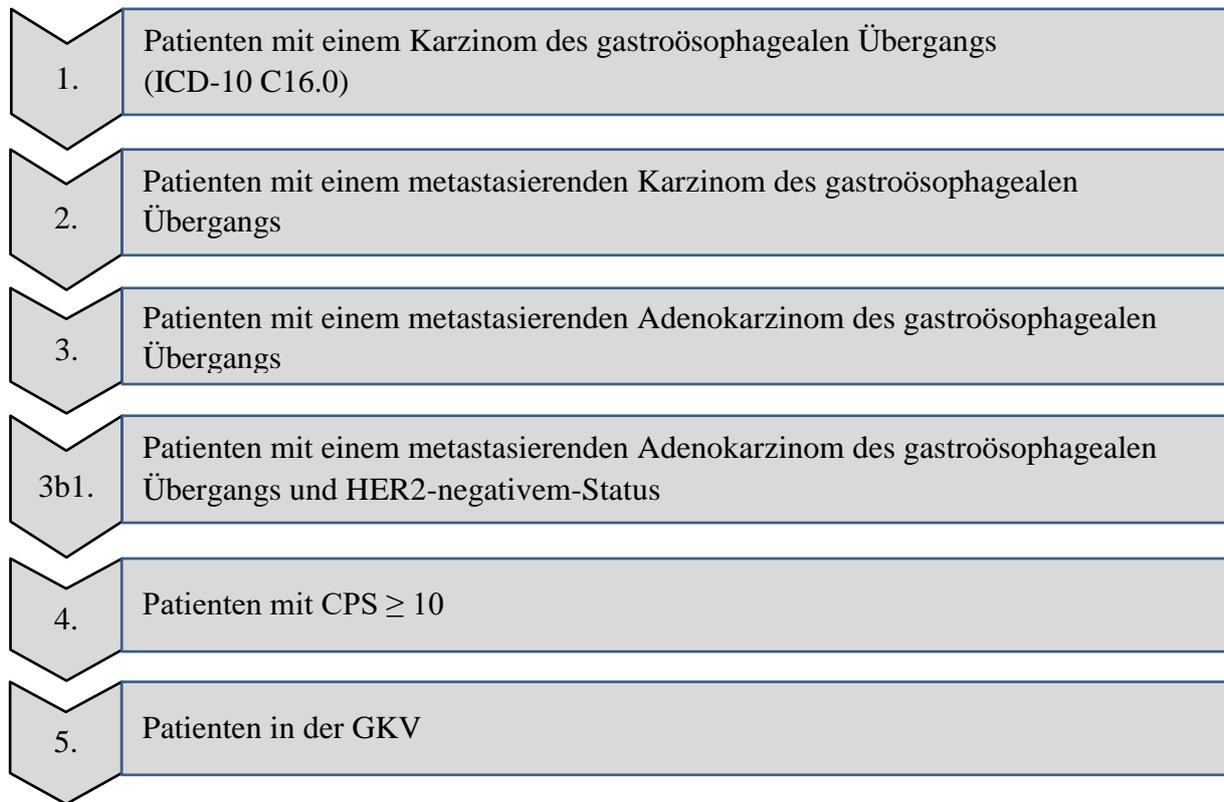


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation – Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

### **Schritt 1: Anzahl der Patienten mit Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0)**

Analog zur Vorgehensweise beim Ösophaguskarzinom wird für die Schätzung der Anzahl der Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs, die im Jahr 2021 zu behandeln sind, die errechnete Inzidenz für das Jahr 2021 herangezogen. Für das Jahr 2021 ergibt sich die in Tabelle 3-20 dargestellte Anzahl an zu behandelnden Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten mit Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C116.0)

	<b>Inzidenz 2021 (n)</b>
Frauen	886
Männer	3.282
Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs	4.168
n: Anzahl der Patienten Quelle: Tabelle 3-7	

**Schritt 2: Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose im metastasierenden Stadium IVB**

Für das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs liegen keine gesonderten Auswertungen des RKI vor; sie werden als Teil der Magenkarzinome betrachtet. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit Magenkarzinom sind bereits bei der Erstdiagnose Metastasen vorhanden; der Anteil an Patienten, die bei Erstdiagnose bereits Metastasen aufweisen, beträgt bei Frauen 37 % und bei Männern 34 % (9). Hieraus und aus der Inzidenz für 2021 (Tabelle 3-20) ergeben sich die in Tabelle 3-21 dargestellten Zahlen für die Anzahl der Patienten mit metastasierendem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0)

	<b>Inzidenz 2021 (n)</b>
Frauen	328
Männer	1.116
Patienten mit einem metastasierenden Karzinom des gastroösophagealen Übergangs	1.444
n: Anzahl der Patienten Quellen: Tabelle 3-20, (9)	

**Schritt 3: Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs**

Zur Bestimmung des Anteils der Adenokarzinome an den metastasierenden Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs wurden Daten zum Magenkarzinom der Krebsregister für Bayern, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein herangezogen. Sofern keine Gesamtzahlen angegeben waren, wurden die Werte für Frauen und Männer gemittelt. Der höchste und niedrigste Gesamtwert wurde zur Bildung der Spanne herangezogen.

Tabelle 3-22: Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

Quelle/Referenz	Frauen	Männer	Gesamt
Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014 (74)	78,6 %	82,2 %	80,4 % <sup>a</sup>
Krebs in Hessen im Jahr 2016 (75)	n. b.	n. b.	81,6 %
Krebs in Niedersachsen im Jahr 2017-2018 (76)	71,5 %	81,9 %	76,6 % <sup>a</sup>
Krebs in Nordrhein-Westfalen 2018 (Online-Jahresbericht) (86)	79,2 %	85,4 %	83,2 %
Krebs in Schleswig-Holstein 2015-2017 (78)	80,6 %	85,5 %	83,1 % <sup>a</sup>
<b>Spanne</b>			<b>76,6-83,2 %</b>
a: Werte für Frauen und Männer gemittelt n. b.: nicht berichtet			

Multipliziert man die in Tabelle 3-22 ermittelte Spanne für den Anteil der Adenokarzinome mit der in Schritt 2 ermittelten Anzahl der Patienten mit einem metastasierenden Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Tabelle 3-21), erhält man die in Tabelle 3-23 dargestellte Spanne für die Anzahl der Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

	Anzahl der Patienten (Spanne)
Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs	1.107-1.201

*Schritt 3b1: Anteil der Patienten mit einem HER2-negativen metastasierenden Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs*

Um den Anteil der Patienten mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs zu ermitteln, wurde eine Handsuche nach Veröffentlichungen durchgeführt, die den Anteil von HER2-positiven Tumoren an Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs untersuchen. Es wurde die ToGA-Studie identifiziert (28, 32). Diese berichtet einen Anteil HER2-positiver Tumoren an Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs von 33,2 % (32). Daraus ergibt sich ein Anteil HER2-negativer Tumoren von **66,8 %**.

Kombiniert man nun diesen Anteil von 66,8 % für die Patienten mit HER2-negativen Tumoren mit der Spanne für die Zahl der Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Tabelle 3-23), so ergibt sich die in Tabelle 3-24 dargestellte Spanne.

Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

	<b>Anzahl der Patienten (Spanne)</b>
Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs	740-802
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	

#### **Schritt 4: Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq 10$ )**

Für die Abgrenzung der Population mit CPS  $\geq 10$  wurde ein Schätzwert aus dem SAPHIR-Register (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04290806>) herangezogen (67, 83). Es wurde ein Anteil von Tumoren mit CPS  $\geq 10$  von 31,6 % für das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ermittelt. Es ergeben sich die in Tabelle 3-25 genannten Werte.

Tabelle 3-25: Anzahl der Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit CPS  $\geq 10$

	<b>Anzahl der Patienten (Spanne)</b>	<b>Anzahl der Patienten mit CPS <math>\geq 10</math> (Spanne)</b>
Schritt 4b1: Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Schritt 3b1, Tabelle 3-24)	740-802	234-253
CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2		

#### **Schritt 5: GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der Anteil der Patienten in der GKV innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich 2021 auf 73.274.000 Personen (84). Zudem lebten gemäß des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamtes zum Stand vom 30.06.2021 83.129.285 Menschen in Deutschland (85). Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,1 %. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 206-223 Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit CPS  $\geq 10$  in der GKV (siehe Tabelle 3-26).

Tabelle 3-26: Anzahl der Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit CPS  $\geq$  10 in der GKV

	<b>Anzahl der Patienten (Spanne)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV (Spanne)</b>
Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit CPS $\geq$ 10 (Schritt 4b1, Tabelle 3-25)	234-253	206-223
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 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 3-27: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie	Teilpopulation a: Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus CPS $\geq$ 10: (Tabelle 3-19)	Erheblich	169-278
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie	Teilpopulation b1: Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs CPS $\geq$ 10: (Tabelle 3-19 und Tabelle 3-26)	Erheblich	345-475
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie	Teilpopulation b2: Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus CPS $\geq$ 10: (Tabelle 3-19)	Zusatznutzen nicht belegt	21-52
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) konnte für Patienten in der Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zVT ein für die Teilpopulationen a und b1 erheblicher Zusatznutzen festgestellt werden, für die Teilpopulation b2 hingegen kein Zusatznutzen. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

Die Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation findet sich in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

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

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

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

**Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2**

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie (8) die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e. V. (DGHO) (3) sowie Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit und der Prognose des Ösophaguskarzinoms und des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs wurde darüber hinaus auf Informationen des RKI zurückgegriffen (9).

**Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5**

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (65). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung wurde zudem die Publikation des RKI aus dem Jahr 2019 herangezogen (9). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021-2026 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (68).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten (9), Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern, Daten aus internationalen Studien sowie Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf Tabelle 3-19, Tabelle 3-26 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A des vorliegenden Dossiers.

**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 3.2.4 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. Stewart BW, Wild C, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. World cancer report 2014. In: Stewart BW, Wild C (Hrsg.). Lyon, France, Geneva, Switzerland: International Agency for Research on Cancer, WHO Press; 2014. S. xiv, 630 pages.
2. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. World J Gastroenterol. 2013;19(34):5598-606.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) – Leitlinie. Stand: April 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@/view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 25.06.2021]

4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (C15-C26). 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-c15-c26.htm#C15> [Zugriff am: 28.06.2021]
5. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
7. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565-70.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 021/023OL. Stand: Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>. [Zugriff am: 19.12.2020]
9. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016 - 12. Ausgabe 2019. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile). [Zugriff am: 25.03.2021]
10. Oo A, Ahmed S. Overview of gastroesophageal junction cancers. *Mini-invasive Surg.* 2019;3(13).
11. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol.* 2013;23(1):3-9.
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
13. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics.* 2009;29(2):403-21.
14. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381(9864):400-12.
15. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D, Committee EG. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v50-v7.
16. Krug S, Michl P. Esophageal Cancer: New Insights into a Heterogenous Disease. *Digestion.* 2017;95(4):253-61.
17. Lin D, Khan U, Goetze TO, Reizine N, Goodman KA, Shah MA, et al. Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Is There an Optimal Management? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:e88-e95.
18. Toihata T, Imamura Y, Baba H. Management of metastatic esophagogastric junction adenocarcinoma. *J Cancer Metastasis Treat.* 2018;4(24).
19. Saddoughi SA, Reinersman JM, Zhukov YO, Taswell J, Mara K, Harmsen SW, et al. Survival After Surgical Resection of Stage IV Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):261-6.

20. Tumorregister München. ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom – Survival. 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15\\_G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15_G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf). [Zugriff am: 31.05.2021]
21. Hsu A, Zayac AS, Eturi A, Almhanna K. Treatment for metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: 2020. *Ann Transl Med.* 2020;8(17):1109.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Krebs der Speiseröhre. Eine Leitlinie für Patientinnen und Patienten. Stand: April 2016. Verfügbar unter: [https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Patientenleitlinien/Speiseroehrenkrebs\\_Patientenleitlinie\\_DeutscheKrebshilfe.pdf](https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Patientenleitlinien/Speiseroehrenkrebs_Patientenleitlinie_DeutscheKrebshilfe.pdf). [Zugriff am: 29.12.2020]
23. Lerut T. Carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. In: Holzheimer R, Mannick J (Hrsg.). *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Magenkarzinom (ICD-10 C16) - Leitlinie. Stand: März 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 03.06.2021]
25. American Joint Committee on Cancer. Esophagus and Esophagogastric Junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. (Hrsg.). *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*: Springer International Publishing; 2017.
26. Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician.* 2017;95(1):22-8.
27. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol.* 2000;9(1):35-41.
28. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
29. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i. v. Stand: Juni. 2021.
30. Salem ME, Puccini A, Xiu J, Raghavan D, Lenz HJ, Korn WM, et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *Oncologist.* 2018;23(11):1319-27.
31. Yoon HH, Shi Q, Sukov WR, Lewis MA, Sattler CA, Wiktor AE, et al. Adverse prognostic impact of intratumor heterogeneous HER2 gene amplification in patients with esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3932-8.
32. Bang Y, Chung H, Xu J, Lordick F, Sawaki A, Al-Sakaff N, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(15\_suppl):4556-.
33. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1421-7.
34. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(4):847-56.
35. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol.* 2015;67(2 Pt A):4-17.
36. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control.* 2014;21(3):231-7.

37. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol.* 2014;27(1):39-46.
38. Svensson MC, Borg D, Zhang C, Hedner C, Nodin B, Uhlen M, et al. Expression of PD-L1 and PD-1 in Chemoradiotherapy-Naive Esophageal and Gastric Adenocarcinoma: Relationship With Mismatch Repair Status and Survival. *Front Oncol.* 2019;9:136.
39. Chen MF, Chen PT, Chen WC, Lu MS, Lin PY, Lee KD. The role of PD-L1 in the radiation response and prognosis for esophageal squamous cell carcinoma related to IL-6 and T-cell immunosuppression. *Oncotarget.* 2016;7(7):7913-24.
40. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2021.
41. Merck SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
42. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):8.
43. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):717-26.
44. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):212-20.
45. Agilent Technologies Inc. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual. Dako Agilent Pathology Solutions. Intended Use: For In Vitro Diagnostic Use. Non-Small Cell Lung Cancer. 2017.
46. Agilent Technologies Inc. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Urothelial Carcinoma. Dako Agilent Pathology Solutions. Intended Use: For In Vitro Diagnostic Use. Urothelial Carcinoma. 2017.
47. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-28.
48. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
49. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
50. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, Saraf S, Lunceford J, Koshiji M, et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):61-7.
51. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol.* 2018.

52. Ghandourh WA. Palliative care in cancer: managing patients' expectations. *J Med Radiat Sci.* 2016;63(4):242-57.
53. Grunberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer research.* 2007;27(4C):2705-14.
54. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):443-51.
55. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag GM, Pohl M, Thuss-Patience P, Bassermann F, et al. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer.* 2015;51(5):569-76.
56. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, Dicker AP, Kachnic L, Konski A, et al. Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(11):1520-8.
57. Tebbutt NC, Price TJ, Ferraro DA, Wong N, Veillard AS, Hall M, et al. Panitumumab added to docetaxel, cisplatin and fluoropyrimidine in oesophagogastric cancer: ATTAX3 phase II trial. *Br J Cancer.* 2016;114(5):505-9.
58. Ku GY, Bains MS, Park DJ, Janjigian YY, Rusch VW, Rizk NP, et al. Phase II study of bevacizumab and preoperative chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(6):828-37.
59. Wainberg ZA, Soares HP, Patel R, DiCarlo B, Park DJ, Liem A, et al. Phase II trial of everolimus in patients with refractory metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and stomach: possible role for predictive biomarkers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(1):61-7.
60. Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al-Batran SE, Ilson DH, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1467-82.
61. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):894-904.
62. Zayac A, Almhanna K. Esophageal, gastric cancer and immunotherapy: small steps in the right direction? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:9.
63. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):e180013.
64. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer.* 2019;22(4):828-37.

65. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). [Zugriff am: 23.06.2021]
66. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebsarten: Magenkrebs. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html). [Zugriff am: 28.06.2021]
67. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2021.
68. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Tabellenband - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Varianten 10 bis 21. 2019. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 11.07.2021]
69. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, et al. Oesophageal cancer. Nature reviews Disease primers. 2017;3:17048.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-176. Pembrolizumab zur Behandlung des Karzinoms des Ösophagus oder des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs. 11. September. 2020.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie über eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. Beratungsanforderung 2021-B-151-z (2020-B-176). Pembrolizumab zur Behandlung des Karzinoms des Ösophagus oder des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs. 2021.
72. Kraywinkel K, Buttman-Schweiger N. Epidemiologie bösartiger Tumoren der Speiseröhre in Deutschland unter Berücksichtigung der histologischen Typen. Der Onkologe. 2020;26(4):311-6.
73. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom). 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html). [Zugriff am: 28.06.2021]
74. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014. 2020. Verfügbar unter: [https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheits/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht\\_2018.pdf](https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheits/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht_2018.pdf). [Zugriff am: 26.03.2021]
75. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. 2020. Verfügbar unter: [https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer\\_krebsbericht\\_2020\\_1.pdf](https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf). [Zugriff am: 26.03.2021]
76. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN), Klinisches Krebsregister Niedersachsen (KKN). Krebs in Niedersachsen - Jahresbericht 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/JB2020/JB2020%20EKN%20KKN%20KLast%20Gesamt.pdf>. [Zugriff am: 28.09.2021]

77. Landeskrebsregister NRW. Online-Jahresbericht: Speiseröhre (ICD-10 C15) - Histologische Häufigkeitsverteilung. 2021. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/>. [Zugriff am: 28.09.2021]
78. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2015-bis-2017-dreijahresbericht>. [Zugriff am: 26.03.2021]
79. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Kurzbericht – Bösartige Neubildungen Speiseröhre. 2018. Verfügbar unter: [https://krebsregister.saarland.de/wp-content/uploads/daten\\_auswertungen\\_veroeffentlichungen/ergebnisse\\_auswertungen/Speiser%C3%B6hre-ICD-10-C15-ICD-9-150.pdf](https://krebsregister.saarland.de/wp-content/uploads/daten_auswertungen_veroeffentlichungen/ergebnisse_auswertungen/Speiser%C3%B6hre-ICD-10-C15-ICD-9-150.pdf). [Zugriff am: 20.03.2021]
80. Plum PS, Gebauer F, Krämer M, Alakus H, Berlth F, Chon SH, et al. HER2/neu (ERBB2) expression and gene amplification correlates with better survival in esophageal adenocarcinoma. *BMC cancer*. 2019;19(1):38.
81. Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis M, Quaas A, Link BC, Schurr PG, et al. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2007;20(1):120-9.
82. Langer R, Von Rahden BH, Nahrig J, Von Weyhern C, Reiter R, Feith M, et al. Prognostic significance of expression patterns of c-erbB-2, p53, p16INK4A, p27KIP1, cyclin D1 and epidermal growth factor receptor in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(6):631-4.
83. Potthoff K. PD-L1-Expression bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (SAPHIR-Register). 2021.
84. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf). [Zugriff am: 14.07.2021]
85. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 14.07.2021]
86. Landeskrebsregister NRW. Online-Jahresbericht: Magen (ICD-10 C16) - Histologische Häufigkeitsverteilung. 2021. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/>. [Zugriff am: 28.09.2021]

### 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 3-28 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 3.2.5). 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 3-28: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1). Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-120 Minuten gegeben (2).	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-5 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (2).	17,4 Zyklen	5 Tage je Zyklus
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1). Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,4 Zyklen  Oder: 8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus  Oder: 1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Cisplatin</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-120 Minuten gegeben (3)	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Capecitabin</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten) (3)	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
S-1 + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>S-1:</u> 28-Tage-Zyklus: S-1 25 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-21 alle 4 Wochen eingenommen (Tabletten) (4, 5). <sub>2</sub>	13 Zyklen	21 Tage je Zyklus
		<u>Cisplatin</u> 28-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben (4, 5). <sub>2</sub>	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Capecitabin + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten) (6, 7).	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben (6).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)			
Capecitabin + Oxaliplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten) (7, 8).	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 2-6 Stunden gegeben (8).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-5 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (6).	17,4 Zyklen	5 Tage je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben (6).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU + Folinsäure + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU 2.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (9).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (9).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (9).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU 2.600 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (9).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (9).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (9).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (mFOLFOX6)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophagus-	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-Fluorouracil 400 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1 und je 1.200 mg/m <sup>2</sup> KOF werden an Tag 1 und 2 alle 2 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (10).	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	karzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (10).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (10).	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU 2.600 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1x alle 2 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (11).	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (11).	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (11).	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Docetaxel:</u> 14-Tage-Zyklus: Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (11).	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU + Cisplatin + Docetaxel	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder	<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-5 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (12, 13).	17,4 Zyklen	5 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben (12, 13).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (12, 13).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben (14-16). kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m <sup>2</sup> (17)	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 240 Minuten gegeben (14-16).	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-21 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (14, 15).	8 Zyklen	21 Tage je Zyklus
Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben (15).	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m <sup>2</sup> (17)		
		<u>Oxaliplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (15).	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-21 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (15).	8 Zyklen	21 Tage je Zyklus
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben (15). kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m <sup>2</sup> (17)	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 240 Minuten gegeben (15).	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 625 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-21 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten) (15).	8 Zyklen	21 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben (15). kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m <sup>2</sup> (17)	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Oxaliplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben (15).	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 625 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-21 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten) (15).	8 Zyklen	21 Tage je Zyklus
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden	<u>Trastuzumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Trastuzumab wird als Initialdosis mit 8 mg/kg, anschließend als Erhaltungsdosis mit 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben (18, 19).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben (18).	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-5 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben (18).	6 Zyklen	5 Tage je Zyklus
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Trastuzumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Trastuzumab wird als Initialdosis mit 8 mg/kg, anschließend als Erhaltungsdosis mit 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben (18, 19).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben (18).	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten) (18).	6 Zyklen	14 Tage je Zyklus
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet empfehlen die deutschen Leitlinien verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Zweifach- und Dreifachtherapien. Hierbei kommen u. a. folgende Kombinationen in Betracht: S-1/Cisplatin oder Capecitabin/Cisplatin, infusionales 5-FU, Folinsäure und Cisplatin, Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin, Epirubicin, Oxaliplatin

und Capecitabin, Epirubicin, Cisplatin, infusionales 5-FU, Docetaxel, Cisplatin, infusionales 5-FU, infusionales 5-FU/Folinsäure und Oxaliplatin oder die Kombination aus 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel. Insbesondere bei den empfohlenen Therapien zur Erstlinienbehandlung des HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Von den in den Leitlinien genannten Wirkstoffen sind nur 5-FU, Docetaxel und Cisplatin im Anwendungsgebiet zugelassen. Die Empfehlung anderer Wirkstoffe, die im vorliegenden Anwendungsgebiet off-label eingesetzt werden, beruht auf Ergebnissen von Magenkarzinomstudien, bei denen Patienten mit Adenokarzinomen des distalen Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs als (häufig kleinere) Subgruppe eingeschlossen wurden (20, 21). Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Die Behandlungsmodi, Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte entnommen (1, 4, 7, 17, 19, 22-27). Sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu den dargestellten Behandlungsmodi enthalten sind, werden für die Darstellung in Tabelle 3-28 die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU***

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) angezeigt (1).

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben wird (1).

Gemäß Fachinformation ist Cisplatin zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen zugelassen (28). 5-FU ist zugelassen bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen (25).

Da in den Fachinformationen keine Angaben für die Kombinationstherapie angegeben sind, wurde der in der Studie KEYNOTE 590 eingesetzte Behandlungsmodus herangezogen. Laut Studienprotokoll erfolgt die Behandlung in einem dreiwöchigen Zyklus. Cisplatin wird an Tag 1 als intravenöse Infusion über 60-120 Minuten bei einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) gegeben. Die Behandlung mit 5-FU erfolgt an den Tagen 1-5 als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF oder nach lokalem Standard für die Verabreichung von 5-FU.

Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und 5-FU erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab und 5-FU nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage oder 1 Tag in 8,7 Zyklen, also maximal 8,7 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je 5 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 87 Behandlungstage im Jahr oder 1 Tag in 8,7 Zyklen, also maximal 8,7 Behandlungstage im Jahr. Als maximale Behandlungsdauer werden für Cisplatin 6 Zyklen angegeben (2). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 6 Behandlungstagen pro Jahr.

### ***Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin***

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben wird (1). Gemäß Fachinformation ist Cisplatin zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen zugelassen (26). Capecitabin ist laut Fachinformation zugelassen in Kombination mit einem platin-haltigen Anwendungsschema als Erstlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (7).

Da in den Fachinformationen keine Angaben für die Kombinationstherapie angegeben sind wurde der in der Studie KEYNOTE 062 eingesetzte Behandlungsmodus herangezogen. Laut Studienprotokoll erfolgt die Behandlung in einem dreiwöchigen Zyklus. Cisplatin wird an Tag 1 als intravenöse Infusion über 60-120 Minuten bei einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. Die Behandlung mit Capecitabin erfolgt zweimal täglich mit einer Dosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (3, 7).

Die Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Capecitabin erfolgt jeweils bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1, 7). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab und Capecitabin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr oder 1 Tag in 8,7 Zyklen, also maximal 8,7 Behandlungstagen im Jahr. Im Falle von Capecitabin entspricht die Behandlungsdauer je 14 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 243,6 Behandlungstage im Jahr. Als maximale Behandlungsdauer werden für Cisplatin 6 Zyklen angegeben (2). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 6 Behandlungstagen pro Jahr.

## Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

### *S-1 (Teysuno®) + Cisplatin*

Gemäß Fachinformation ist S-1 bei Gabe in Kombination mit Cisplatin für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert (4).

Die empfohlene Standarddosis bei Gabe in Kombination mit Cisplatin ist 25 mg/m<sup>2</sup> (angegeben als Tegafurgehalt) zweimal täglich, morgens und abends, für 21 aufeinander folgende Tage gefolgt von einer 7-tägigen Pause. Dieser Behandlungszyklus wird alle 4 Wochen wiederholt. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen. Die für dieses Dosierungsschema empfohlene Dosis Cisplatin beträgt 75 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 4 Wochen intravenös infundiert. Cisplatin sollte nach 6 Zyklen ohne Absetzen von Teysuno beendet werden (4).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist für S-1 nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei je 21 Tage in 13 Zyklen, also maximal 273 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Cisplatin entspricht die Behandlungsdauer 1 Tag in 6 Zyklen, also maximal 6 Behandlungstage im Jahr.

### *Capecitabin + Cisplatin*

Gemäß Fachinformation ist Capecitabin in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (7).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie von Capecitabin und Cisplatin keine Angaben zur Dosierung von Cisplatin in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

In Kombination mit Cisplatin wird Capecitabin zweimal täglich mit einer Dosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF über 14 Tage gegeben, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (7). Cisplatin wird an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten bei einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (6).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Capecitabin je 14 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 243,6 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Cisplatin entspricht die Behandlungsdauer je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr.

**Capecitabin + Oxaliplatin**

Gemäß Fachinformation ist Capecitabin in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (7).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie von Capecitabin und Oxaliplatin keine Angaben zur Dosierung von Oxaliplatin in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

Capecitabin wird zweimal täglich mit einer Dosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF über 14 Tage gegeben, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (7). Oxaliplatin wird an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über 2-6 Stunden bei einer Dosierung von 130 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (8).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Capecitabin je 14 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 243,6 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Oxaliplatin entspricht die Behandlungsdauer je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr.

**5-FU + Cisplatin**

Gemäß Fachinformation ist Cisplatin zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen zugelassen (26). 5-FU ist zugelassen bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen. Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben (25).

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit 5-FU in Kombination mit Cisplatin an den Tagen 1-5 als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF in einem dreiwöchigen Zyklus. Cisplatin wird an Tag 1 als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten bei einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (6).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je 5 Tagen in 17,4 Zyklen, also maximal 87 Behandlungstage im Jahr. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Cisplatin je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr.

**5-FU + Folinsäure + Cisplatin**

Gemäß Fachinformation ist Cisplatin zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen zugelassen (26). 5-FU ist zugelassen bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen und kann in Kombination mit Folinsäure angewendet werden. Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu

entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben (25).

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Cisplatin jeweils an Tag 1 eines zweiwöchigen Zyklus. 5-FU wird als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 2.000 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. Die Behandlung mit Cisplatin und Folinsäure erfolgt als intravenöse Infusion über 120 Minuten, Cisplatin wird in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF, Folinsäure mit einer Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (9).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei 5-FU, Folinsäure und Cisplatin je 1 Tag in 26 Zyklen, also maximal 26 Behandlungstage im Jahr.

#### ***5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO)***

Gemäß Fachinformation ist 5-FU zugelassen bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen und kann in Kombination mit Folinsäure angewendet werden (25). Oxaliplatin wird in der klinischen Praxis als Therapie in Kombination mit 5-FU und Folinsäure angewendet, ist laut Fachinformation jedoch nicht zugelassen zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen oder Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (22).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin jeweils an Tag 1 eines zweiwöchigen Zyklus. 5-FU wird als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 2.600 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. Die Behandlung mit Oxaliplatin und Folinsäure erfolgt als intravenöse Infusion über 120 Minuten, Oxaliplatin wird in einer Dosierung von 85 mg/m<sup>2</sup> KOF, Folinsäure wird mit einer Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (9).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin je 1 Tag in 26 Zyklen, also maximal 26 Behandlungstage im Jahr.

#### ***5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Therapieschema; mFOLFOX6)***

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit 5-FU im Rahmen des modifizierten Therapieschemas an Tag 1 eines zweiwöchigen Zyklus als Bolus mit 400 mg/m<sup>2</sup> KOF sowie mit nachfolgender kontinuierlicher intravenöser Infusion von 1.200 mg/m<sup>2</sup> KOF über zwei Tage an den Tagen 1-2 (2.400 mg/m<sup>2</sup> KOF über 46 bis 48 Stunden). Die Behandlung mit Oxaliplatin und Folinsäure erfolgt jeweils an Tag 1 eines zweiwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 120 Minuten, Oxaliplatin wird in einer Dosierung von 85 mg/m<sup>2</sup> KOF, Folinsäure wird mit einer Dosis von 400 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (10).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei 5-FU 2 Tagen in 26 Zyklen, also maximal 52 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Folinsäure und Oxaliplatin entspricht die Behandlungsdauer je 1 Tag in 26 Zyklen, also maximal 26 Behandlungstage im Jahr.

#### ***5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel***

Gemäß Fachinformation ist 5-FU zugelassen bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen und kann in Kombination mit Folinsäure angewendet werden (25). Oxaliplatin wird in der klinischen Praxis als Therapie in Kombination mit 5-FU und Folinsäure angewendet, ist laut Fachinformation jedoch nicht zugelassen zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen oder Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (22). Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-FU angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben (27).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit 5-FU in Kombination mit Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel jeweils an Tag 1 eines zweiwöchigen Zyklus. 5-FU wird als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 2.600 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. Die Behandlung mit Oxaliplatin, Folinsäure und Docetaxel erfolgt als intravenöse Infusion über jeweils 120 Minuten. Oxaliplatin wird in einer Dosierung von 85 mg/m<sup>2</sup> KOF, Folinsäure wird mit einer Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF (11).

Als maximale Behandlungsdauer werden 8 Zyklen angegeben. Daraus ergibt sich für 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel jeweils eine Anzahl von 8 Behandlungstagen pro Jahr.

#### ***5-FU + Cisplatin + Docetaxel***

Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-FU angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben (27).

Im Rahmen eines dreiwöchigen Behandlungszyklus beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten. Cisplatin wird im Anschluss als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. Die nachfolgende Behandlung mit 5-FU erfolgt an den Tagen 1-5 mit einer Dosis von 750 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag als kontinuierliche 24-Stunden-Infusion (12, 13, 27).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je 5 Tagen in 17,4 Zyklen, also maximal 87 Behandlungstage im Jahr. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Folinsäure und Cisplatin je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr.

### ***Epirubicin + Cisplatin + 5-FU***

Gemäß Fachinformation wird Epirubicin zur Behandlung verschiedener Neoplasien einschließlich des Magenkarzinoms eingesetzt (17). 5-FU ist zugelassen bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen und Cisplatin ist zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen indiziert (25) (26).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU in einem dreiwöchigen Zyklus. Die übliche Dosierung von Epirubicin in Kombination mit anderen antitumoralen Substanzen beträgt 50 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten. Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt in einer Dosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 240 Minuten. 5-FU wird an den Tagen 1-21 als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (14-16).

Als maximale Behandlungsdauer werden 8 Zyklen angegeben. Daraus ergibt sich für Epirubicin und Cisplatin jeweils eine Anzahl von 8 Behandlungstagen pro Jahr. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je 21 Tagen in 8 Zyklen, also maximal 168 Behandlungstage im Jahr.

### ***Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU***

Gemäß Fachinformation wird Epirubicin zur Behandlung verschiedener Neoplasien einschließlich des Magenkarzinoms eingesetzt (17). 5-FU ist zugelassen bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen und Oxaliplatin wird in der zytotoxischen Therapie in Kombination mit 5-FU angewendet (22, 25).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

Die Behandlung mit Epirubicin, Oxaliplatin und 5-FU erfolgt in der klinischen Praxis in einem dreiwöchigen Zyklus. Die übliche Dosierung von Epirubicin in Kombination mit anderen antitumoralen Substanzen beträgt 50 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten. Die Behandlung mit Oxaliplatin erfolgt in einer Dosierung von 130 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten. 5-FU wird an den Tagen 1-21 als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (15).

Als maximale Behandlungsdauer werden 8 Zyklen angegeben. Daraus ergibt sich für Epirubicin und Oxaliplatin jeweils eine Anzahl von 8 Behandlungstagen pro Jahr. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je 21 Tagen in 8 Zyklen, also maximal 168 Behandlungstage im Jahr.

#### ***Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin***

Gemäß Fachinformation wird Epirubicin zur Behandlung verschiedener Neoplasien einschließlich des Magenkarzinoms eingesetzt (17). Cisplatin ist zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen indiziert (26). Capecitabin ist in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (7).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

Die Behandlung mit Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus. Die übliche Dosierung von Epirubicin in Kombination mit anderen antitumoralen Substanzen beträgt 50 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten. Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt in einer Dosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 240 Minuten. Die empfohlene Dosis von Capecitabin beträgt in der Kombinationstherapie 625 mg/m<sup>2</sup> KOF zweimal täglich über 21 Tage (15).

Als maximale Behandlungsdauer werden 8 Zyklen angegeben. Daraus ergibt sich für Epirubicin und Cisplatin jeweils eine Anzahl von 8 Behandlungstagen pro Jahr. Im Falle von Capecitabin entspricht die Behandlungsdauer je 21 Tagen in 8 Zyklen, also maximal 168 Behandlungstage im Jahr.

#### ***Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin***

Gemäß Fachinformation wird Epirubicin zur Behandlung verschiedener Neoplasien einschließlich des Magenkarzinoms eingesetzt (17). Capecitabin ist in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen. Oxaliplatin wird in der zytotoxischen Therapie in Kombinationstherapien angewendet (7, 22).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

Die Behandlung mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus. Die übliche Dosierung von Epirubicin in Kombination mit anderen antitumoralen Substanzen beträgt 50 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten. Die Behandlung mit Oxaliplatin erfolgt in einer Dosierung von 130 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse

Infusion über 120 Minuten. Die empfohlene Dosis von Capecitabin beträgt in der Kombinationstherapie 625 mg/m<sup>2</sup> KOF zweimal täglich über 21 Tage (15).

Als maximale Behandlungsdauer werden 8 Zyklen angegeben. Daraus ergibt sich für Epirubicin und Oxaliplatin jeweils eine Anzahl von 8 Behandlungstagen pro Jahr. Im Falle von Capecitabin entspricht die Behandlungsdauer je 21 Tagen in 8 Zyklen, also maximal 168 Behandlungstage im Jahr.

#### ***Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU***

Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Trastuzumab ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumoren eine HER2-Überexpression aufweisen (19).

Da in den jeweiligen Fachinformationen von Cisplatin und 5-FU für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

Die Behandlung mit Trastuzumab, Cisplatin und 5-FU erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus. Für Trastuzumab beträgt die empfohlene Initialdosis an Tag 1 8 mg/kg Körpergewicht (KG) als intravenöse Infusion über 90 Minuten. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 6 mg/kg KG, beginnend drei Wochen nach der Initialdosis. Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt an Tag 1 in einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten. 5-FU wird an den Tagen 1-5 als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (18, 19).

Als maximale Behandlungsdauer werden für Cisplatin und 5-FU 6 Zyklen angegeben. Daraus ergibt sich für Cisplatin eine Anzahl von 6 Behandlungstagen pro Jahr. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je 5 Tagen in 6 Zyklen, also maximal 30 Behandlungstage im Jahr. Die Behandlung mit Trastuzumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Trastuzumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Trastuzumab je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr.

#### ***Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin***

Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Trastuzumab ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumoren eine HER2-Überexpression aufweisen (19).

Da in den jeweiligen Fachinformationen von Cisplatin und Capecitabin für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

Die Behandlung mit Trastuzumab, Cisplatin und Capecitabin erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus. Für Trastuzumab beträgt die empfohlene Initialdosis an Tag 1 8 mg/kg KG als intravenöse Infusion über 90 Minuten. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 6 mg/kg KG, beginnend drei Wochen nach der Initialdosis. Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt an Tag 1 in einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten. Capecitabin wird zweimal täglich an den Tagen 1-14 mit einer Dosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF eingenommen (18, 19).

Als maximale Behandlungsdauer werden für Cisplatin und Capecitabin 6 Zyklen angegeben. Daraus ergibt sich für Cisplatin eine Anzahl von 6 Behandlungstagen pro Jahr. Im Falle von Capecitabin entspricht die Behandlungsdauer je 14 Tagen in 6 Zyklen, also maximal 84 Behandlungstage im Jahr. Die Behandlung mit Trastuzumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Trastuzumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Trastuzumab je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 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 3-28). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-29: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.  Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 <sup>a</sup>  Oder: 8,7 <sup>a</sup>
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-120 Minuten gegeben.	6
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-5 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	87 <sup>a</sup>
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.  Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 <sup>a</sup>  Oder: 8,7 <sup>a</sup>
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-120 Minuten gegeben.	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten).	243,6 <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
S-1 + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>S-1:</u> 28-Tage-Zyklus: S-1 25 mg/m <sup>2</sup> wird 2 x täglich an Tag 1-21 alle 4 Wochen eingenommen (Tabletten).	273 <sup>a</sup>
		<u>Cisplatin:</u> 28-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben.	6
Capecitabin + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten)	243,6 <sup>a</sup>
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben.	17,4 <sup>a</sup>
Capecitabin + Oxaliplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten).	243,6 <sup>a</sup>
		<u>Oxaliplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 2-6 Stunden gegeben.	17,4 <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
5-FU + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-5 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	87 <sup>a</sup>
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben.	17,4 <sup>a</sup>
5-FU + Folinsäure + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU 2.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1x alle 2 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	26,1 <sup>a</sup>
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	26,1 <sup>a</sup>
		<u>Cisplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	26,1 <sup>a</sup>
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU 2.600 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	26,1 <sup>a</sup>
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	26,1 <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	26,1 <sup>a</sup>
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (mFOLFOX6)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1 und je 1.200 mg/m <sup>2</sup> KOF werden an Tag 1 und 2 alle 2 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	52,2 <sup>a</sup>
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 400 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	26,1 <sup>a</sup>
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	26,1 <sup>a</sup>
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 5-FU 2.600 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1x alle 2 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	8
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: Folinsäure 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	8
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Docetaxel:</u> 14-Tage-Zyklus: Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	8
5-FU + Cisplatin + Docetaxel	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-5 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	87 <sup>a</sup>
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben.	17,4 <sup>a</sup>
		<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	17,4 <sup>a</sup>
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m <sup>2</sup>	8
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 240 Minuten gegeben.	8
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-21 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	168

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m <sup>2</sup>	8
		<u>Oxaliplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	8
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-21 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	168
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m <sup>2</sup>	8
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 240 Minuten gegeben.	8
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 625 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-21 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten).	168
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m <sup>2</sup>	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Oxaliplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben.	8
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 625 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-21 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten).	168
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Trastuzumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Trastuzumab wird als Initialdosis mit 8 mg/kg, anschließend als Erhaltungsdosis mit 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4 <sup>a</sup>
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben.	6
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF wird an Tag 1-5 alle 3 Wochen als intravenöse Dauerinfusion gegeben.	30
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Trastuzumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Trastuzumab wird als Initialdosis mit 8 mg/kg, anschließend als Erhaltungsdosis mit 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4 <sup>a</sup>
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60-180 Minuten gegeben.	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF wird 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen eingenommen (Tabletten).	84
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

Sofern nicht anders angegeben, wird die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen. Dies ist der Fall für die Kombinationstherapie Capecitabin und Cisplatin oder Oxaliplatin, 5-FU und Cisplatin, 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Cisplatin oder Oxaliplatin sowie 5-FU in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel. Diese Wirkstoffe werden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten verabreicht und die Behandlungsdauer daher standardisiert auf ein Jahr bezogen.

Alle anderen Kombinationstherapien sind in ihrer Behandlungsdauer teilweise beschränkt. Für Cisplatin wird oft eine maximale Behandlungsdauer von 6 Zyklen zugrunde gelegt. Dies ist der Fall für die Therapien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Capecitabin) sowie für die Kombinationstherapien S-1 und Cisplatin oder Trastuzumab, Cisplatin und 5-FU oder Capecitabin (2, 3, 18, 29). Für die zVT mit Epirubicin (Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Capecitabin bzw. Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU oder Capecitabin) sowie die Kombinationstherapie 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel wird eine maximale Behandlungsdauer von 8 Zyklen zugrunde gelegt (15).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 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 3-30: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 <sup>a</sup>	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg  Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg  Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 6	152 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstech- flasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg und 6 Durchstech- flaschen à 50 mg und 6 Durchstechflaschen à 10 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 960 mg

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)
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 87 <sup>a</sup>	1.520 mg; 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg	17,4 Zyklen x 5 Behandlungstage x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg,  Gesamtverbrauch = 174 Durchstechflaschen à 1.000 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 174.000 mg
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 <sup>a</sup>  Oder: 42-Tage-Zyklus: 8,7 <sup>a</sup>	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg  Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg  Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 6	152 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg und 6 Durchstechflaschen à 10 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)
				Jahresdurchschnittsverbrauch: 960 mg
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: 243,6 <sup>a</sup>	1.800 mg, 2 x täglich; 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg	17,4 Zyklen x 2 x täglich x 14 Behandlungstage pro Zyklus x 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg, Gesamtverbrauch = 1.461,6 Tabletten à 500 mg und 974,4 Tabletten à 150 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 876.960 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
S-1 + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>S-1:</u> 28-Tage-Zyklus: 273 <sup>a</sup>	50 mg, 2 x täglich 1 Tablette à 20 mg und 2 Tabletten à 15 mg	13 Zyklen x 2 x täglich x 21 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Tablette à 20 mg und 2 Tabletten à 15 mg, Gesamtverbrauch = 546 Tabletten à 20 mg und 1.092 Tabletten à 15 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 27.300 mg
		<u>Cisplatin:</u> 28-Tage-Zyklus: 6	143 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 900 mg
Capecitabin + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: 243,6 <sup>a</sup>	1.800 mg, 2 x täglich; 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg	17,4 Zyklen x 2 x täglich x 14 Behandlungstage pro Zyklus x 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg,

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)
	oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 <sup>a</sup>	152 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	Gesamtverbrauch = 1.461,6 Tabletten à 500 mg und 974,4 Tabletten à 150 mg  Jahresdurchschnittsverbrauch: 876.960 mg  17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 100 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 10 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.784 mg
Capecitabin + Oxaliplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: 243,6 <sup>a</sup>	1.800 mg, 2 x täglich; 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg	17,4 Zyklen x 2 x täglich x 14 Behandlungstage pro Zyklus x 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg, Gesamtverbrauch = 1.461,6 Tabletten à 500 mg und 974,4 Tabletten à 150 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 876.960 mg

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)
	gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Oxaliplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 <sup>a</sup>	247 mg; 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 200 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.350 mg
5-FU + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 87 <sup>a</sup>	1.520 mg; 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg	17,4 Zyklen x 5 Behandlungstage x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 174 Durchstechflaschen à 1.000 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 174.000 mg
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 <sup>a</sup>	152 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 100 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 10 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.784 mg

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
5-FU + Folinsäure + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 <sup>a</sup>	3.800 mg; 1 Durchstechflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 5.000 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 5.000 mg,  Jahresdurchschnitts- verbrauch: 130.500 mg
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 <sup>a</sup>	380 mg; 1 Durchstech- flasche à 400 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg,  Jahresdurchschnitts- verbrauch: 10.440 mg
		<u>Cisplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 <sup>a</sup>	95 mg; 1 Durchstech- flasche à 100 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 100 mg,  Jahresdurchschnitts- verbrauch: 2.610 mg
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophagus-	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 <sup>a</sup>	4.940 mg; 1 Durchstech- flasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 5.000 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 5.000 mg,  Jahresdurchschnitts- verbrauch: 130.500 mg

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)
	karzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 <sup>a</sup>	380 mg; 1 Durchstechflasche à 400 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 <sup>a</sup>	162 mg; 1 Durchstechflasche à 200 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 200 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.220 mg
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (mFOLFOX6)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 52,2 <sup>a</sup>	Tag 1: 760 mg + 2.280 mg; 1 Durchstechflasche à 5.000 mg Tag 2: 2.280 mg; 3 Durchstechflaschen à 1.000 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 5.000 mg (Tag 1) und 3 Durchstechflaschen à 1.000 mg (Tag 2), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 5.000 mg und 78,3 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 208.800 mg
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 <sup>a</sup>	760 mg; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	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)
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 26,1 <sup>a</sup>	162 mg; 1 Durchstechflasche à 200 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 200 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.220 mg
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>5-FU:</u> 14-Tage-Zyklus: 8	4.940 mg; 1 Durchstechflasche à 5.000 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 5.000 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 5.000 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 40.000 mg
		<u>Folinsäure:</u> 14-Tage-Zyklus: 8	380 mg; 1 Durchstechflasche à 400 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 400 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.200 mg
		<u>Oxaliplatin:</u> 14-Tage-Zyklus: 8	162 mg; 1 Durchstechflasche à 200 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 200 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.600 mg

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)
		<u>Docetaxel:</u> 14-Tage-Zyklus: 8	95 mg; 1 Durchstechflasche à 80 mg und 1 Durchstechflasche à 20 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 80 mg und 1 Durchstechflasche à 20 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 80 mg und 8 Durchstechflaschen à 20 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 800 mg
5-FU + Cisplatin + Docetaxel	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 87 <sup>a</sup>	1.425 mg; 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg	17,4 Zyklen x 5 Behandlungstage x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 174 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 174.000 mg
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 <sup>a</sup>	143 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 100 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.610 mg
		<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 <sup>a</sup>	143 mg; 2 Durchstechflaschen à 80 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 80 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 80 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.784 mg

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 8	95 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 800 mg
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 8	114 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 10 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 10 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg und 16 Durchstechflaschen à 10 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 960 mg
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 168	380 mg; 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	8 Zyklen x 21 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 168 Durchstechflaschen à 1.000 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 168.000 mg
Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 8	95 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 800 mg

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)
	Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Oxaliplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 8	247 mg; 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 200 mg und 8 Durchstechflaschen à 50 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.000 mg
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 168	380 mg; 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	8 Zyklen x 21 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 168 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 168.000 mg
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 8	95 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 800 mg
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 8	114 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 10 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 10 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg und 16 Durchstechflaschen à 10 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 960 mg

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)
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: 168	1.150 mg; 2 x täglich; 2 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg	8 Zyklen x 2 x täglich x 21 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg, Gesamtverbrauch = 672 Tabletten à 500 mg und 336 Tabletten à 150 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 386.400 mg
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 8	95 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 800 mg
		<u>Oxaliplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 8	247 mg; 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg	8 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 200 mg und 8 Durchstechflaschen à 50 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.000 mg

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)
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: 168	1.150 mg; 2 x täglich; 2 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg	8 Zyklen x 2 x täglich x 21 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg, Gesamtverbrauch = 672 Tabletten à 500 mg und 336 Tabletten à 150 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 386.400 mg
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	<u>Trastuzumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 <sup>a</sup>	Initialdosis 616 mg; 1 Durchstechflasche à 600 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg  Erhaltungsdosis 62 mg; 1 Durchstechflasche à 600 mg	Initialdosis: 1 Zyklus x 1 Durchstechflasche à 600 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg Erhaltungsdosis: 16,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 600 mg Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 600 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.590 mg
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 6	152 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg und 6 Durchstechflaschen à 10 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 960 mg

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)
		<u>5-FU:</u> 21-Tage-Zyklus: 30	1.520 mg; 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg	6 Zyklen x 5 Behandlungstage x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 60 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 60.000 mg
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	<u>Trastuzumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 <sup>a</sup>	Initialdosis 616 mg; 1 Durchstechflasche à 600 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg  Erhaltungsdosis 462 mg; 1 Durchstechflasche à 600 mg	Initialdosis: 1 Zyklus x 1 Durchstechflasche à 600 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg Erhaltungsdosis: 16,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 600 mg Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 600 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.590 mg
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 6	152 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg 6 Durchstechflaschen à 10 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 960 mg

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)
		Capecitabin; 21-Tage-Zyklus: 84	1.800 mg, 2 x täglich; 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg	6 Zyklen x 2 x täglich x 14 Behandlungstage pro Zyklus x 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg, Gesamtverbrauch = 504 Tabletten à 500 mg und 336 Tabletten à 150 mg,  Jahresdurchschnittsverbrauch: 302.400 mg
<p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. Es wird mit gerundeten Werten gerechnet.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; mg: Milligramm; PD L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 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).

### Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) auf den Behandlungsprotokollen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062.

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zVT pro Patient basieren auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1, 4, 7, 17, 19, 22-27) und auf den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Sofern in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Behandlungsmodi enthalten sind, wurden die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

Bei Arzneimitteln, die nach KG patientenindividuell dosiert werden, wurde das durchschnittliche KG von Frauen in Deutschland von 68,7 kg sowie bei Männern von 85,0 kg nach den Angaben des Mikrozensus 2017 und das sich daraus ergebende durchschnittliche KG

für die Gesamtbevölkerung zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient herangezogen (30).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (30) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (31). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei wurden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (32). Für die Berechnung des Verbrauchs wurde die durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

Die Kalkulation der Körperoberfläche  $O$  erfolgte in Bezug auf das Gewicht  $G$  und die Körpergröße  $H$  anhand der folgenden Formel (31):

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

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

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

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

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

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

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

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,90 m<sup>2</sup> für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Bei dem KG-abhängig verabreichten Arzneimittel Trastuzumab wurden zunächst die pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels des durchschnittlichen KG für Frauen und Männer errechnet (77 kg, siehe oben); bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln 5-FU, Capecitabin, Cisplatin, Docetaxel, Epirubicin, Folinsäure, Oxaliplatin und S-1 erfolgt die Berechnung der pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF (1,90 m<sup>2</sup>, siehe oben). Auf Basis dieser ermittelten Dosen wurden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Gaben (Zyklen) pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in mehreren Dosierungen verabreicht werden können, wurden jeweils alle möglichen Dosen berechnet und die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-31 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 3-31: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Pembrolizumab	KEYTRUDA 25 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,06 €	2.865,12 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 170,17 € <sup>c</sup> )
Cisplatin	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 18,33 €	16,21 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 0,35 € <sup>c</sup> )
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,46 €	41,08 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 1,73 € <sup>c</sup> ; 2,88 € <sup>d</sup> )
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 83,86 €	72,87 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 3,46 € <sup>c</sup> ; 5,76 € <sup>d</sup> )
5-FU	RIBOFLUOR 50 mg/ml Injektionslösung 1.000 mg 5 Stück: Festbetrag = 37,18 € 1 Stück: Festbetrag = 7,44 €	33,34 € <sup>a</sup> 6,67 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 2,07 € <sup>d</sup> )
	RIBOFLUOR 50 mg/ml Injektionslösung 5.000 mg 5 Stück: Festbetrag = 117,17 € 1 Stück: Taxe-VK = 23,43 €	107,56 € <sup>a</sup> 21,51 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 8,44 € <sup>d</sup> )

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Capecitabin	ECANSYA 150 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 53,87 € 1 Stück: Festbetrag = 0,45 €	48,71 € <sup>a</sup> 0,41 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 3,39 € <sup>d</sup> )
	ECANSYA 500 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 151,57 € 1 Stück: Festbetrag = 1,26 €	138,69 € <sup>a</sup> 1,16 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 11,12 € <sup>d</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>		
Cisplatin	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 18,33 €	16,21 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 0,35 € <sup>c</sup> )
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,46 €	41,08 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 1,73 € <sup>c</sup> ; 2,88 € <sup>d</sup> )
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 83,86 €	72,87 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 3,46 € <sup>c</sup> ; 5,76 € <sup>d</sup> )
	CISPLATIN Accord 10 mg/10 ml 1 Stück: Taxe-VK = 17,26 €	15,19 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 0,30 € <sup>c</sup> )
	CISPLATIN Accord 50 mg/10 ml 1 Stück: Taxe-VK = 47,43 €	43,93 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 1,73 € <sup>c</sup> )
	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml 1 Stück: Taxe-VK = 76,31 €	71,44 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 3,10 € <sup>c</sup> )
Oxaliplatin	OXALIPLATIN Accord 5 mg/ml 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 164,65 €	155,59 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 7,29 € <sup>c</sup> )
	OXALIPLATIN Accord 5 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 319,11 €	302,72 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 14,62 € <sup>c</sup> )
	OXALIPLATIN Accord 5 mg/ml 200 mg 1 Stück: Taxe-VK = 628,02 €	596,97 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 29,28 € <sup>c</sup> )
Epirubicin	RIBOEPI 2 mg/ml 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 39,23 €	36,12 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 1,34 € <sup>c</sup> )
	RIBOEPI 2 mg/ml 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 155,18 €	146,57 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 6,84 € <sup>c</sup> )
	RIBOEPI 2 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 300,57 €	285,06 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 13,74 € <sup>c</sup> )
Docetaxel	DOCETAXEL axios 20 mg/ml 20 mg 1 Stück: Taxe-VK = 172,41 €	162,98 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 7,66 € <sup>c</sup> )
	DOCETAXEL axios 20 mg/ml 80 mg 1 Stück: Taxe-VK = 585,00 €	555,99 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 27,24 € <sup>c</sup> )

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
	DOCETAXEL axios 20 mg/ml 140 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.145,74 €	1.090,12 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 53,85 € <sup>c</sup> )
Capecitabin	ECANSYA 150 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 53,87 € 1 Stück: Festbetrag = 0,45 €	48,71 € <sup>a</sup> 0,41 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 3,39 € <sup>d</sup> )
	ECANSYA 500 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 151,57 € 1 Stück: Festbetrag = 1,26 €	138,69 € <sup>a</sup> 1,16 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 11,12 € <sup>d</sup> )
S-1	TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln 84 Stück: Taxe-VK = 343,87 € 1 Stück: Taxe-VK = 4,09 €	323,67 € <sup>a</sup> 3,85 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 18,43 € <sup>c</sup> )
	TEYSUNO 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln 84 Stück: Taxe-VK = 454,82 € 1 Stück: Taxe-VK = 5,41 €	428,48 € <sup>a</sup> 5,10 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 24,57 € <sup>c</sup> )
5-FU	RIBOFLUOR 50 mg/ml Injektionslösung 1.000 mg 5 Stück: Festbetrag = 37,18 € 1 Stück: Festbetrag = 7,44 €	33,34 € <sup>a</sup> 6,67 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 2,07 € <sup>d</sup> )
	RIBOFLUOR 50 mg/ml Injektionslösung 5.000 mg 5 Stück: Festbetrag = 117,17 € 1 Stück: Festbetrag = 23,43 €	107,56 € <sup>a</sup> 21,51 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 8,44 € <sup>d</sup> )
Folinsäure	RIBOFOLIN 10 mg/ml Injektionslösung 400 mg 5 Stück: Festbetrag = 793,02 € 1 Stück: Festbetrag = 158,60 €	729,40 € <sup>a</sup> 145,88 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 61,85 € <sup>d</sup> )
	RIBOFOLIN 10 mg/ml Injektionslösung 800 mg 5 Stück: Festbetrag = 1.498,78 € 1 Stück: Festbetrag = 299,76 €	1.379,34 € <sup>a</sup> 275,87 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 117,67 € <sup>d</sup> )
Trastuzumab	HERCEPTIN 150 mg 1 Stück: Taxe-VK = 886,38 €	836,15 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 48,46 € <sup>c</sup> )
	HERCEPTIN 600 mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.677,05 €	2.525,67 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 149,61 € <sup>c</sup> )
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V.		

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. 5-FU: Fluorouracil; Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15. September 2021		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-31 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde der Hersteller gewählt, dessen Kombination aller benötigten Packungsgrößen insgesamt die günstigste Alternative darstellt. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-31 die Kosten entsprechend der jeweiligen Stückpreise nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 15. September 2021. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

Die im Rahmen der Verhandlung nach § 130b SGB V auf Basis der Nutzenbewertung vereinbarten Rabatte sind ebenfalls in den folgenden Kostenberechnungen berücksichtigt.

Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Vom Wert des Festbetrages wurden 10 % des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt gemäß Abs. 1 § 130 SGB V abgezogen.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-30) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-31) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-32).

Tabelle 3-32: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + 5-FU	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 2 x 100 mg	99.706,18 € <sup>a</sup>	101.647,37 € <sup>a</sup>  Oder: 101.647,37 € <sup>b</sup>
	Oder: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus 4 x 100 mg	Oder: 99.706,18 € <sup>b</sup>	
	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	780,96 €	
	<u>5-FU:</u> 800 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1-5 alle 3 Wochen 2 x 1.000 mg	1.160,23 €	
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Capecitabin	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 2 x 100 mg	99.706,18 € <sup>a</sup>	102.571,91 € <sup>a</sup>  Oder: 102.571,91 € <sup>b</sup>
	Oder: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus 4 x 100 mg	Oder: 99.706,18 € <sup>b</sup>	
	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	780,96 €	
	<u>Capecitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen 3 x 500 mg + 2 x 150 mg	2.084,77 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
S-1 + Cisplatin	<u>S-1:</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF 2 x täglich an Tag 1-21 alle 4 Wochen 1 x 20 mg + 2 x 15 mg	6.992,83 €	7.676,53 €
	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 4 Wochen 1 x 100 mg + 1 x 50 mg	683,70 €	
Capecitabin + Cisplatin	<u>Capecitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen 3 x 500 mg + 2 x 150 mg	2.084,77 €	4.349,55 €
	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	2.264,78 €	
Capecitabin + Oxaliplatin	<u>Capecitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen 3 x 500 mg + 2 x 150 mg	2.084,77 €	15.179,31 €
	<u>Oxaliplatin:</u> 130 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 200 mg + 1 x 50 mg	13.094,54 €	
5-FU + Cisplatin	<u>5-FU:</u> 800 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1-5 alle 3 Wochen 2 x 1.000 mg	1.160,23 €	3.425,02 €
	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	2.264,78 €	
5-FU + Folsäure + Cisplatin	<u>5-FU:</u> 2.000 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 alle 2 Wochen 1 x 5.000 mg	561,46 €	6.233,52 €
	<u>Folsäure:</u> 200 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 2 Wochen 1 x 400 mg	3.807,47 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
	<u>Cisplatin:</u> 50 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 2 Wochen 1 x 100 mg	1.864,58 €	
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO)	<u>5-FU:</u> 2.600 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 alle 2 Wochen 1 x 5.000 mg	561,46 €	19.949,85 €
	<u>Folinsäure:</u> 200 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 2 Wochen 1 x 400 mg	3.807,47 €	
	<u>Oxaliplatin:</u> 85 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 2 Wochen 1 x 200 mg	15.580,92 €	
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin <sup>a</sup> (mFOLFOX6)	<u>5-FU:</u> 400 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 und je 1.200 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 und 2 alle 2 Wochen 1 x 5.000 mg + 3 x 1000 mg	1.083,57 €	23.864,64 €
	<u>Folinsäure:</u> 400 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 2 Wochen 1 x 800 mg	7.200,15 €	
	<u>Oxaliplatin:</u> 85 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 2 Wochen 1 x 200 mg	15.580,92 €	
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel	<u>5-FU:</u> 2.600 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 alle 2 Wochen 1 x 5.000 mg	172,10 €	11.866,66 €
	<u>Folinsäure:</u> 200 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 2 Wochen 1 x 400 mg	1.167,04 €	
	<u>Oxaliplatin:</u> 85 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 2 Wochen 1 x 200 mg	4.775,76 €	
	<u>Docetaxel:</u> 50 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 2 Wochen 1 x 80 mg + 1 x 20 mg	5.751,76 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
5-FU + Cisplatin + Docetaxel	<u>5-FU:</u> 750 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1-5 alle 3 Wochen 2 x 1.000 mg	1.160,23 €	22.491,41 €
	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg + 1 x 50 mg	1.982,73 €	
	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 2 x 80 mg	19.348,45 €	
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU	<u>Epirubicin:</u> 50 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg	2.280,48 €	4.215,26 €
	<u>Cisplatin:</u> 60 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg + 2 x 10 mg	814,56 €	
	<u>5-FU:</u> 200 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1-21 alle 3 Wochen 1 x 1.000 mg	1.120,22 €	
Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU	<u>Epirubicin:</u> 50 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg	2.280,48 €	9.421,18 €
	<u>Oxaliplatin:</u> 130 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 200 mg + 1 x 50 mg	6.020,48 €	
	<u>5-FU:</u> 200 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1-21 alle 3 Wochen 1 x 1.000 mg	1.120,22 €	
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	<u>Epirubicin:</u> 50 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg	2.280,48 €	4.008,09 €
	<u>Cisplatin:</u> 60 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg + 2 x 10 mg	814,56 €	
	<u>Capecitabin:</u> 625 mg/m <sup>2</sup> KOF 2 x täglich an Tag 1-21 alle 3 Wochen 2 x 500 mg + 1 x 300 mg	913,05 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin	<u>Epirubicin:</u> 50 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg	2.280,48 €	9.214,01 €
	<u>Oxaliplatin:</u> 130 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 200 mg + 1 x 50 mg	6.020,48 €	
	<u>Capecitabin:</u> 625 mg/m <sup>2</sup> KOF 2 x täglich an Tag 1-21 alle 3 Wochen 2 x 500 mg + 1 x 300 mg	913,05 €	
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	<u>Trastuzumab:</u> Initialdosis 8 mg/kg 1 x 600 mg + 1 x 150 mg	3.361,82 €	45.963,85 €
	Erhaltungsdosis 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen 1 x 600 mg	41.420,99 €	
	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	780,96 €	
	<u>5-FU:</u> 800 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tag 1-5 alle 3 Wochen 2 x 1.000 mg	400,08 €	
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin	<u>Trastuzumab:</u> Initialdosis 8 mg/kg 1 x 600 mg + 1 x 150 mg	3.361,82 €	46.282,65 €
	Erhaltungsdosis 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen 1 x 600 mg	41.420,99 €	
	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x alle 3 Wochen 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	780,96 €	
	<u>Capecitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen 3 x 500 mg + 2 x 150 mg	718,89 €	
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. b: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus. 5-FU: 5-Fluorouracil; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter			

Die in Tabelle 3-32 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Dabei werden die Anzahl der Zyklen und die Dosierung der einzelnen Therapien pro Gabe (Zyklus) berücksichtigt. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 101.647,37 € pro Patient. Für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 102.571,91 € pro Patient für die GKV.

Für die zVT S-1 in Kombination mit Cisplatin fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 7.676,53 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Capecitabin in Kombination mit Cisplatin belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 4.349,55 € pro Patient. Bei einer Therapie mit der zVT Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin fallen jährliche Arzneimittelkosten von 15.179,31 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT 5-FU in Kombination mit Cisplatin belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 3.425,02 € pro Patient.

Für die zVT 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Cisplatin fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 6.233,52 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (FLO) belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 19.949,85 € pro Patient. Bei einer Therapie mit der zVT 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (mFOLFOX6) fallen jährliche Arzneimittelkosten von 23.864,64 € pro Patient für die GKV an.

Für die zVT 5-FU in Kombination mit Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 11.866,66 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT 5-FU in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 22.491,41 € pro Patient.

Bei einer Therapie mit der zVT Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-FU fallen jährliche Arzneimittelkosten von 4.215,26 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 9.421,18 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 4.008,09 € pro Patient. Bei einer Therapie mit der zVT Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin fallen jährliche Arzneimittelkosten von 9.214,01 € pro Patient für die GKV an.

Bei einer Therapie mit der zVT Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU fallen jährliche Arzneimittelkosten von 45.963,85 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT

Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 46.282,65 € pro Patient für die GKV an.

### 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 3-33 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 3-33: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 bzw. 8,7

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
	nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4 bzw. 8,7
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren	1	1
Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	6
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	1	6
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	1	6
5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	5	87
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	5	87
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen	1	6 <sup>a</sup> bzw. 8 <sup>a</sup> bzw. 17,4 <sup>a</sup> bzw. 26,1 <sup>a</sup>

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
	fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	parenteralen Zubereitung		
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	6 <sup>a</sup> bzw. 8 <sup>a</sup> bzw. 17,4 <sup>a</sup> bzw. 26,1 <sup>a</sup>
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	1	6 <sup>a</sup> bzw. 8 <sup>a</sup> bzw. 17,4 <sup>a</sup> bzw. 26,1 <sup>a</sup>
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	1	6 <sup>a</sup> bzw. 8 <sup>a</sup> bzw. 17,4 <sup>a</sup> bzw. 26,1 <sup>a</sup>
Oxaliplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	8 <sup>a</sup> bzw. 17,4 <sup>a</sup> bzw. 26,1 <sup>a</sup>
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	8 <sup>a</sup> bzw. 17,4 <sup>a</sup> bzw. 26,1 <sup>a</sup>
Epirubicin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	8
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	8

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
Docetaxel	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	8 <sup>a</sup> bzw. 17,4 <sup>a</sup>
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	8 <sup>a</sup> bzw. 17,4 <sup>a</sup>
Folinsäure	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1	8 <sup>a</sup> bzw. 26,1 <sup>a</sup>
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	8 <sup>a</sup> bzw. 26,1 <sup>a</sup>
5-FU (bei Verabreichung in Kombination mit	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	5	87

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
Cisplatin +/- Docetaxel)	nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	5	87
5-FU (bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure + Cisplatin oder Oxaliplatin)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	26,1
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
5-FU (bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure + Oxaliplatin <sup>b</sup> )	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2	52,2
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	2	52,2
5-FU (bei Verabreichung in Kombination mit Folinsäure +	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	8

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
Oxaliplatin + Docetaxel)	nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	8
5-FU (bei Verabreichung in Kombination mit Cisplatin/Oxaliplatin + Epirubicin)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	21	168
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	21	168
5-FU (bei Verabreichung in Kombination mit Trastuzumab + Cisplatin)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	5	30
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	5	30
Trastuzumab	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4

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
	nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors	1	1
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	17,4
<p>In der Tabelle werden nur die GKV-Leistungen angezeigt, die bei den Therapien unterschiedlich sind.</p> <p>a: Die Anzahl der Zyklen ist abhängig von der Dosierung in den einzelnen Therapieregimen.</p> <p>b: Modifiziertes Therapieschema zu 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (mFOLFOX6).</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; l: Liter; ml: Milliliter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-33 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. In den Fällen, in denen die Behandlungsmodalitäten in den Fachinformationen nicht ausreichend konkretisiert sind, wurden Therapieprotokolle der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 zugrunde gelegt bzw. in der klinischen Praxis übliche Therapieprotokolle herangezogen.

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden auf ein Jahr hochgerechnet. Dabei wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurden erforderliche Leistungen, die bei den Therapien mit dem zbAM und bei allen Vergleichstherapien identisch sind, ebenfalls nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von 5-FU, Cisplatin, Docetaxel, Epirubicin und Oxaliplatin ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig (17, 22, 26, 27).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Trastuzumab (HERCEPTIN®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 19).

Entsprechend der Fachinformation von Folinsäure sollten wegen des Kalziumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden. Zur intravenösen Infusion kann die Injektionslösung vor Gebrauch verdünnt werden (24).

Die Behandlung mit Epirubicin und Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (1, 17). Die Behandlung mit 5-FU, Cisplatin, Docetaxel, Folinsäure, Oxaliplatin und Trastuzumab erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (17, 19, 22, 24-27).

Für Capecitabin und S-1 fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

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

#### ***Pembrolizumab (KEYTRUDA®)***

##### *PD-L1-Testung (Biomarker)*

Der Nachweis eines PD-L1-positiven Tumors ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig und erfolgt mittels immunhistochemischen Nachweisverfahren (1). Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vorgesehen. Allgemein wird der EBM 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, dem dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt (33).

#### ***Cisplatin (CISPLATIN ACCORD/NeoCorp®)***

##### *Prä- und Posthydratation*

Um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern, ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen. Über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit einer Natriumchloridlösung 0,9 % oder einer Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % im Verhältnis 1:1 als Infusion über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden durchzuführen, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist. Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden vorgesehen (23, 26). Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3 Litern isotonischer Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist.

##### *Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol*

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF liegen, oder wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100-200 ml/Stunde liegt. Die forcierte Diurese wird durch

die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %ige Lösung (375 ml einer 10% igen Mannitollösung) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt (23, 26).

### **Trastuzumab (HERCEPTIN®)**

#### *HER2-Nachweis*

Der Nachweis der HER2-Überexpression oder der HER2-Genamplifikation des Tumors ist vor der Behandlung mit Trastuzumab laut Fachinformation notwendig und erfolgt mittels immunhistochemischer Untersuchung bzw. Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung oder Chromogen-in situ-Hybridisierung (19). Allgemein wird der EBM 19322 (Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors) herangezogen (33).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-33 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 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	39,49 €
Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors (EBM-Ziffer 19322)	58,40 €
Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	8,14 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	9,11 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; l: Liter; ml: Milliliter	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-34 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt (33).

***Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung/Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung***

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (34). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig; für die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (34). Für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 39,00 € abrechnungsfähig (34).

***Infusionszeiten***

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,36 € abrechnungsfähig (34).

***PD-L1-Testung (Biomarker)***

Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Allgemein wird die EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, der dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt. Für den immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis eines Rezeptors sind 39,49 € abrechnungsfähig (33).

***Testung auf HER2-Rezeptor***

Für den immunhistochemischen Nachweis des HER2-Rezeptors ist die EBM-Ziffer 19322 mit einem Betrag von 58,40 € abrechnungsfähig (33).

***Zusatzmedikation***

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Prä- und Posthydratation mit isotonischer Kochsalzlösung wird anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (4 x 3.000 ml) berechnet und mit 8,14 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit 10 %iger Mannitollösung werden anhand der MANNITOL Infusionslösung 10 mit 9,11 € je 500 ml abgerechnet (siehe Tabelle 3-34).

*Geben Sie in Tabelle 3-35 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-33 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-34 (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 3-35: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	617,70 € <sup>a</sup> - 1.235,40 € <sup>b</sup>
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren	39,49 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	486,00 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	48,81 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	54,66 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	7.047,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.597,32 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>9.890,98 €<sup>a</sup>- 10.508,68 €<sup>b</sup></b>
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	617,70 € <sup>a</sup> - 1.235,40 € <sup>b</sup>
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren	39,49 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	84,93 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	486,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	110,16 €

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
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	48,81 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	54,66 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.441,75 € <sup>a</sup> - 2.059,45 € <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
S-1 + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	486,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	110,16 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	48,81 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	54,66 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	699,63 €
Capecitabin + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	141,55 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	158,51 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	2.028,93 €
Capecitabin + Oxaliplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.728,86 €
5-FU + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	7.047,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.597,32 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	141,55 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	158,51 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	10.353,78 €
5-FU + Folsäure + Cisplatin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2.114,10 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2.114,10 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	212,32 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	237,77 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	6.175,39 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2.114,10 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2.114,10 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	5.725,30 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (mFOLFOX6)	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	4.228,20 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	958,39 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.017,90 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2.114,10 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	8.318,59 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	146,88 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	312,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	2.402,88 €
5-FU + Cisplatin + Docetaxel	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	7.047,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.597,32 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	319,46 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	141,55 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	158,51 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	10.673,25 €
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	65,08 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	72,88 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	13.608,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3.084,48 €

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
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	18.126,44 €
Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	13.608,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3.084,48 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	17.988,48 €
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	146,88 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	65,08 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	72,88 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.580,84 €
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	648,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	146,88 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.442,88 €
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 €
		Immunhistochemischer Nachweis des HER2- Rezeptors (EBM-Ziffer 19322)	58,40 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	486,00 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	48,81 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	54,66 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2.430,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	440,64 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	5.073,37 €
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 €
		Immunhistochemischer Nachweis des HER2- Rezeptors (EBM-Ziffer 19322)	58,40 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €

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
	gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	486,00 €
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	48,81 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	54,66 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	2.202,73 €
a: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus. b: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; l: Liter; ml: Milliliter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-33 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-34 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

Die Zusatzkosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung wurden für jedes einzelne Arzneimittel eines Therapieregimes angerechnet.

Die Zusatzkosten für Infusionszeiten wurden bei Gabe der einzelnen Arzneimittel eines Therapieregimes am gleichen Tag nur einmal angerechnet, die jeweiligen Infusionsdauern dabei jedoch addiert und die kombinierte Infusionszeit angerechnet.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-36 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 3-36: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden	101.647,37 €	1.740,28 €	8.150,70 € <sup>a</sup> - 8.768,40 € <sup>b</sup>	111.538,35 € <sup>a</sup> - 112.156,05 € <sup>b</sup>
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Capecitabin	Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	102.571,91 €	338,05 €	1.103,70 € <sup>a</sup> - 1.721,40 € <sup>b</sup>	104.013,66 € <sup>a</sup> - 104.631,36 € <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					
S-1 + Cisplatin <sup>d</sup>	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	7.676,53 €	213,39 €	486,00 €	8.376,16 €
Capecitabin + Cisplatin <sup>d</sup>		4.349,55 €	619,53 €	1.409,40 €	6.378,48 €
Capecitabin + Oxaliplatin <sup>d</sup>		15.179,31 €	319,46 €	1.409,40 €	16.908,18 €
5-FU + Cisplatin <sup>c,d</sup>		3.425,02 €	1.897,38 €	8.456,40 €	13.778,80 €
5-FU + Folinsäure + Cisplatin <sup>d</sup>		6.233,52 €	929,29 €	5.246,10 €	12.408,91 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin <sup>d</sup>		19.949,85 €	479,20 €	5.246,10 €	25.675,14 €
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (mFOLFOX6) <sup>d</sup>		23.864,64 €	958,39 €	7.360,20 €	32.183,23 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel <sup>d</sup>	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinom oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10)	11.866,66 €	146,88 €	2.256,00 €	14.269,54 €
5-FU + Cisplatin + Docetaxel <sup>d</sup>		22.491,41 €	1.897,38 €	8.775,86 €	33.164,66 €
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU <sup>d</sup>		4.215,26 €	3.222,44 €	14.904,00 €	22.341,70 €
Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU <sup>d</sup>		9.421,18 €	3.084,48 €	14.904,00 €	27.409,66 €
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin <sup>d</sup>		4.008,09 €	284,84 €	1.296,00 €	5.588,93 €
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin <sup>d</sup>		9.214,01 €	146,88 €	1.296,00 €	10.656,89 €
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU <sup>e</sup>		45.963,85 €	921,97 €	4.151,40 €	51.037,22 €
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin <sup>e</sup>		46.282,65 €	481,33 €	1.721,40 €	48.485,39 €

a: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus.  
b: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus.  
c: Für Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Teilpopulation a).  
d: Für Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs (Teilpopulation b1).  
e: Für Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus (Teilpopulation b2).  
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1  
Quelle: (35)

### 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.*

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist in Europa in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) bei Erwachsenen zugelassen.

Mit Pembrolizumab steht für das Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10)“ erstmals eine Behandlungsoption mit PD-1-Antikörper zur Verfügung.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 535-805 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt werden können.

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann.

#### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

### **Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In den klinischen Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 brachen 24,9 % bzw. 36,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm die Therapie wegen Unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Modul 4).

### **Patientenpräferenzen**

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) eine sehr vielversprechende Therapieoption mit sehr guter Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen von Komorbiditäten, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

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

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

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle infrage kommenden Patienten mit Pembrolizumab behandelt werden.

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienen die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1, 4, 7, 17, 19, 22-27), Dosierungsschemata aus der klinischen Praxis (5, 6, 8-16, 18), sowie die Angaben aus den Studienprotokollen der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 (2, 3)

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen (33). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zbAM und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen KG und Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (30). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (31).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

### 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 3.2.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
2. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 590: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma. 2021.
3. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 062: A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. 2019.
4. Nordic Group BV. Fachinformation Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln. Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln. Stand: März 2018.
5. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ, D'Amico TA, Das P, Denlinger CS, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN. 2011;9(8):830-87.
6. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009;20(4):666-73.
7. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Ecansya® 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
8. Kim GM, Jeung HC, Rha SY, Kim HS, Jung I, Nam BH, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):518-26.
9. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1435-42.
10. Catalano V, Bissoni R, Graziano F, Giordani P, Alessandroni P, Baldelli AM, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer*. 2013;16(3):411-9.
11. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1882-7.
12. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-7.

13. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3874-9.
14. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):1996-2004.
15. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36-46.
16. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3217-23.
17. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Riboepti® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
18. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
19. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i. v. Stand: Juni. 2021.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) – Leitlinie. Stand: April 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 25.06.2021]
21. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 021/023OL. Stand: Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>. [Zugriff am: 19.12.2020]
22. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019.
23. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2021.
24. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribofolin® 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Mai 2017.
25. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation RIBOFLUOR® (5-Fluorouracil) 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2017.
26. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2020.
27. AxioNovo GmbH. Fachinformation Docetaxel axios 20mg/ml Injektionslösung. Stand: September 2020.
28. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation CISPLATIN-LÖSUNG RIBOSEPHARM (Cisplatin) 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018.

29. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1547-53.
30. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 28.06.2021]
31. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin. Stand: 19. April 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf). [Zugriff am: 18.11.2019]
33. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2021. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf). [Zugriff am: 08.10.2021]
34. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand: 15. Februar. 2021.
35. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 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.*

#### **Für das vorliegende Dossier maßgebliche Anwendungsgebiet**

##### ***Ösophaguskarzinom***

KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) angezeigt (1).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

##### ***PD-L1-Test***

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten, PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.

##### ***Diagnostik bei atypischem Ansprechen***

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

##### ***Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

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

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals**

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

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

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

### **Anforderungen an die Behandlungsdauer**

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

### ***Zulassungsstudie KEYNOTE 590***

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus für bis zu 6 Zyklen und 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> i. v. pro Tag an den Tagen 1 bis 5 jedes 3-Wochen-Zyklus bzw. entsprechend des lokalen Standards der 5-FU-Gabe.

Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Chemotherapie wurde bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder einem Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zu einem Maximum von 24 Monaten fortgeführt. Die Gabe von Pembrolizumab konnte bei klinisch stabilen Patienten bei erstem, gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definiertem Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden bis zur Bestätigung des ersten radiographischen Nachweises des Fortschreitens der Krebserkrankung mit einem frühestens nach 4 Wochen wiederholten bildgebenden Verfahren. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

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

### **Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

#### ***Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

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

### ***Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen***

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

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist für Patienten  $\geq 65$  Jahre nicht erforderlich.

Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet. Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten. Daten hinsichtlich Wirksamkeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre finden Sie im entsprechenden Abschnitt der jeweiligen Indikation.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, abgesehen von Kindern und Jugendlichen mit klassischem HL, nicht erwiesen.

#### *Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten*

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status  $\geq 2$  (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad-4- oder

Grad-3-Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem oberen Normwert (ULN);  $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

#### *Zulassungsstudie KEYNOTE 590:*

Kontrollierte Studie einer Kombinationstherapie bei nicht-vorbehandelten Patienten mit Ösophaguskarzinom

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte oder mit bekanntem HER2-positivem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs waren von der Studie ausgeschlossen.

#### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

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

#### **Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen**

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

#### **Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen

angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

#### ***Risikomanagement-Plan (RMP)***

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

#### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

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

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

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

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

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und des Patientenpasses:

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

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

#### ***Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung***

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

Tabelle 3-37: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Eine klinische Phase-II-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025

Beschreibung	Fällig am
<p>3. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:            Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studien zu HNSCC (KN040) und            in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur)</li> <li>• Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2</li> <li>• Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil</li> </ul>	<p>4Q 2021 4Q 2024</p>
<p>4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]:            Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht</p>	<p>4Q 2023</p>
<p>5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]:            Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P426 einreichen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib-Monotherapie als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC)</p>	<p>3Q 2021</p>
<p>6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]:            Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie KN177 einreichen: Eine Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie versus global anerkannter Standardtherapien des CRC bei Patienten mit lokal bestätigtem dMMR- oder MSI-H-mutationspositiven, nicht resezierbaren oder metastasierenden CRC, die vorher keine Chemotherapie für ihr nicht resezierbares oder metastasierendes CRC erhalten hatten</p>	<p>3Q 2021</p>
<p>CRC: Kolorektalkarzinom; HL: Hodgkin-Lymphom; DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch Reparatur Defizienz; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; IHC: Immunhistochemisch; OS: Overall Survival; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; R/R: Rezidivierend oder refraktär; RCC: Renal Cell Carcinoma; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid</p>	

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

Nicht zutreffend.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Nachfolgend in Tabelle 3-38 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-38: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul> <p>Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN087, KN204)</li> </ul>
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

#### Dosierung

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

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

#### *Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie (siehe auch Abschnitt 4.4)*

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-39 beschrieben.

Tabelle 3-39: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
Hepatitis  <b>HINWEIS:</b> Zur Behandlung von Patienten mit RCC <b>unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</b> mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad $\geq$ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten $\geq$ 50 %igen und $\geq$ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein. a: Die Behandlung mit KEYTRUDA <sup>®</sup> ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA <sup>®</sup> nicht auf Grad 0-1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf $\leq$ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; US: United States; NCI: National Cancer Institute; TEN: toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert		

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-39 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA<sup>®</sup> behandelt werden, müssen den Patientenpass erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA<sup>®</sup> informiert werden.

### **Art der Anwendung**

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

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen. Bei Gabe von KEYTRUDA<sup>®</sup> als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie, sollte KEYTRUDA<sup>®</sup> zuerst gegeben werden.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Rückverfolgbarkeit***

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

#### ***Bestimmung des PD-L1-Status***

Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

#### ***Immunvermittelte Nebenwirkungen***

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

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden.

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

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

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

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

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

#### *Immunvermittelte Kolitis*

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

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag

Prednison oder eines Äquivalents ab Grad  $\geq 3$  Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Nephritis*

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

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

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

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

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

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

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und

vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad  $\geq 3$  Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

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

#### *Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut*

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

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis und nicht-infektiöse Zystitis. Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

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

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

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

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

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

#### ***Schwangerschaft***

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

Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

### ***Stillzeit***

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

### ***Fertilität***

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

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

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### ***Zubereitung und Anwendung der Infusion***

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25°C).

- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

### **Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### ***Dauer der Haltbarkeit***

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

#### ***Nach Zubereitung der Infusion***

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

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht zutreffend.

**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

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

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

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

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Merck SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand der Information: Mai. 2021.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risikomanagement-Plan (RMP): Pembrolizumab. Stand der Information: v32.0. 2021.

### 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 3-11 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 3-11 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 3-40: 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)
	keine		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Juni 2021 (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-40 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 3-40 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 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. Merck SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.