Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 Q

Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5)

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

Stand: 15.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... **2**
Abbildungsverzeichnis ... **4**
Abkürzungsverzeichnis ... **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... **8**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 89
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 105
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 107
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 119
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 122
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 123
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 129
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 129
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 143
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 144
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 146
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 148
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 149
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 149
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 150
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 152

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: UICC-TNM Klassifikation – Magenkarzinome, ICD-10 C16 ... 23
Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung der Magenkarzinome (ICD-10 C16) nach UICC ... 24
Tabelle 3-3: UICC-TNM Klassifikation – Ösophaguskarzinome, ICD-10 C15 ... 25
Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung der Adenokarzinome des Ösophagus nach UICC ... 26
Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz der Magenkarzinome für die Jahre 2013 bis 2020 ... 33
Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz der Ösophaguskarzinome für die Jahre 2013 bis 2020 ... 34
Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz und Prävalenz der Magenkarzinome für die Jahre 2021 bis 2026 ... 38
Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz und Prävalenz der Ösophaguskarzinome für die Jahre 2021 bis 2026 ... 40
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 41
Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen ... 44
Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen in Erstlinienbehandlung ... 46
Tabelle 3-12: Ableitung der Zielpopulation ... 48
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 50
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 58
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 66
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 70
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 90
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichs-therapie, Sonstige GKV-Leistungen ... 100
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 106
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ... 107
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ... 107
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) ... 108
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten ... 147

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind..... 151

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Magenkarzinomen nach UICC 27
Abbildung 3-2: Relatives Überleben für Patienten mit Ösophaguskarzinomen nach UICC ... 28
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Magenkarzinome (ICD-10 C16) in Deutschland, 2015–2016 35
Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Ösophaguskarzinome (ICD-10 C15) in Deutschland, 2015–2016 35
Abbildung 3-5: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei Magenkarzinomen (ICD-10 C16), nach Geschlecht, in Deutschland 2015–2016..... 36
Abbildung 3-6: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15), nach Geschlecht, in Deutschland 2015–2016..... 36
Abbildung 3-7: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation 42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CPS	Combined Positive Score
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CT	Computertomographie
DCF	Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil
Destatis	Statistisches Bundesamt
DFL	Durchstechflasche(n)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EAC	Adenokarzinome des Ösophagus (Esophageal Adenocarcinoma)
ECF	Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil
ECX	Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
FLO	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
FLOT	Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
FTBL	Filmtablette(n)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Magenkrebs (Gastric Cancer)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)

GEJC	Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-host disease
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	International Unit
KAPS	Kapsel(n)
kg	Kilogramm
KKR	Klinische Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
Max	Maximum
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS	Nicht-interventionelle Studie
OAC	Adenokarzinome des Ösophagus (Oesophageal Adenocarcinoma)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PLF	Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qm	Quadratmeter
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut

RMP	Risikomanagement-Plan
S-1	Tegafur + Gimeracil + Oteracil
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
XELOX	Capecitabin + Oxaliplatin
XP	Capecitabin + Cisplatin
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nivolumab (OPDIVO®) ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen

Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumore Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren, indiziert (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wie folgt bestimmt (2):

a) Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC) (nachfolgend EAC-Patientengruppe)

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Zur Therapie nach Maßgabe des Arztes führt der G-BA im Einzelnen aus (2):

„In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt:

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP],

5-Fluorouracil + Cisplatin,

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX),

Capecitabin + Oxaliplatin,

infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF],

Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX],

Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX],

Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF],

Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF],

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin,

infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime).

Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf.

Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden die oben genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet.

Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.“

BMS erachtet darüber hinaus auch die nach der ZVT-Festsetzung zugelassene Kombination von Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie als

eine Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes für die EAC-Patientengruppe.

b) Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) (nachfolgend Magenkarzinom-Patientengruppe)

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure

oder

- Cisplatin in Kombination mit Capecitabin

oder

- Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure

oder

- Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin

oder

- 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)

Dabei werden die Therapieregime FLO, FOLFOX und FLOT explizit als von der ZVT umfasst aufgeführt (2).

Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer, GEJC) (International Classification of Diseases-(ICD-)10-Code C16.0) zählen laut ICD-10-Klassifikation zu den Magenkarzinomen (ICD-10-Code C16) (3). Magenkarzinome sind fast ausschließlich Adenokarzinome (4). Adenokarzinome des Magens werden sowohl in der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom als auch vom G-BA bei der ZVT-Festsetzung gemeinsam mit bzw. einschließlich Adenokarzinomen des GEJ betrachtet (5, 6). GEJC werden daher im Folgenden grundsätzlich unter dem Begriff Magenkarzinome subsumiert.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Frage der ZVT fand am 14. Januar 2021 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2019-B-292 dokumentiert (6). Im Nachgang zum Beratungsgespräch erfolgte die Änderung der ZVT durch den G-BA unter der Vorgangsnummer 2021-B-103-z (2020-B-336) (2). Die vom G-BA festgelegte ZVT ist oben in Abschnitt 3.1.1 beschrieben.

Nach der ZVT-Festsetzung wurde Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie 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 ≥ 10)“ am 24.06.2021 zugelassen (7). Diese Pembrolizumab-Kombination wird bereits in den aktuellen NCCN-Leitlinien empfohlen (8, 9) und in der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie-(DGHO-)Leitlinie von April 2021 sind die ersten Ergebnisse der Pembrolizumab-Zulassungsstudie KEYNOTE-590 dargestellt (10). Daher erachtet BMS auch Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie als eine Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes für die EAC-Patientengruppe.

Die S3-Leitlinien zu Magen- und Ösophaguskarzinomen bezeichnen ausschließlich im palliativen Setting eine Therapie als „Erstlinientherapie“ (5, 11). Nivolumab ist somit im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich zur palliativen Therapie zugelassen.

Auswahl und Umsetzung der ZVT

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) wählt aus der ZVT-Auswahl FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) sowie XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) als ZVT sowohl für die Magenkarzinom- als auch für EAC-Patientengruppe aus, da in der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie CA209-649 Nivolumab in Kombination mit den fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapieregimen FOLFOX oder XELOX direkt mit FOLFOX oder XELOX verglichen wurde.

Laut Position des G-BA zur Umsetzung der ZVT sind bei der Magenkarzinom-Patientengruppe die Therapieregime FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) sowie XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) von der ZVT umfasst (2, 6). Das Therapieregime FOLFOX wird vom G-BA explizit genannt. Ergänzend erläutert der G-BA Folgendes: „Die exakte Dosierung von 5-Fluorouracil im Rahmen einer Polychemotherapie ist laut Fachinformation Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben. Für Calciumfolinat werden laut Fachinformation in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie verschiedene Therapieprotokolle und Dosierungen verwendet, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde.“ (6) (siehe z.B. Fachinformation 5-FU Benda (12)). Die Position des G-BA bzgl. XELOX lautet: „Die im XELOX-Regime verwendete Dosierung von Capecitabin entspricht der Dosierungsangabe der Fachinformation von Capecitabin in Kombination mit einem Platin-haltigen Anwendungsschema als Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. […] Für Oxaliplatin besteht weder eine Zulassung für das Ösophaguskarzinom noch eine Zulassung für das Magenkarzinom. Der Wirkstoff ist jedoch über Capecitabin als Kombinationstherapie zur Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen. In der Fachinformation für Capecitabin ist keine Dosierungsangabe für Oxaliplatin enthalten.“ (6) (siehe z.B. Fachinformation Capecitabin Accord (13)).

Die Position des G-BA wird durch Folgendes untermauert: FOLFOX und XELOX haben sich sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag als wirksam erwiesen und werden dementsprechend in den NCCN-Leitlinien für Magenkarzinome und EAC sogar als bevorzugte Therapieoption empfohlen (8, 9). In der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) S1201 an Patienten mit Magenkarzinomen oder EAC (14) betrug die mediane Überlebenszeit unter FOLFOX 11,4 Monate. Diese mediane Überlebenszeit liegt über derjenigen in den meisten anderen RCT mit fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapien (15). In der FOLFOX-Studie war die Wirksamkeit von FOLFOX zudem vergleichbar zu derjenigen im Vergleichsarm (Irinotecan + Docetaxel). In der RCT von Kim et al., 2012 an Patienten mit Magenkarzinomen betrug die mediane Überlebenszeit unter XELOX 13,3 Monate und war vergleichbar mit derjenigen im Vergleichsarm (S-1 + Oxaliplatin) (16). Die Wirksamkeit von FOLFOX und XELOX im Versorgungsalltag untermauern auch die Auswertungen des niederländischen Krebsregisters: FOLFOX oder XELOX wurde sowohl bei Magenkarzinomen (46,7 %) als auch bei EAC (44,2 %) am häufigsten als systemische Erstlinienbehandlung eingesetzt (17).

Für die EAC-Patientengruppe werden laut Niederschrift und Änderung der ZVT u.a. „5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX)“ und „Capecitabin + Oxaliplatin“ genannt und im Rahmen der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ „als geeignete Komparatoren erachtet“ (2, 6). Im Einklang mit der Magenkarzinom-Patientengruppe umfasst „Capecitabin + Oxaliplatin“ auch XELOX. Dieses wird zudem durch die vergleichbare Behandlung in beiden Patientengruppen ([weitestgehend] identische Leitlinienempfehlungen und vergleichbare Ergebnisse für die Behandlung) untermauert, wie im Einzelnen im folgenden Unterabschnitt *Gemeinsame Betrachtung von Magenkarzinomen (inkl. GEJC) und EAC* dargelegt wird.

Darüber hinaus bilden FOLFOX und XELOX die Therapie nach Maßgabe des Arztes in der EAC-Patientengruppe sehr gut ab. In den Leitlinien werden die Platinwirkstoffe (Oxaliplatin oder Cisplatin) bzw. Fluoropyrimidine (5-FU, Capecitabin oder S-1) insgesamt als therapeutisch vergleichbar angesehen und in der Gesamtschau kein spezielles fluoropyrimidin- und platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime präferiert (5, 8-11, 18-21). Im Versorgungsalltag wurden laut niederländischem Krebsregister FOLFOX oder XELOX sowohl bei EAC (44,2 %) als auch bei Magenkarzinomen (46,7 %) am häufigsten als systemische Erstlinienbehandlung eingesetzt (17).

Zusammenfassend sind die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX für beide Patientengruppen (Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen und BMS betrachtet diese beiden Krebsentitäten gemeinsam.

Gemeinsame Betrachtung von Magenkarzinomen (inkl. GEJC) und EAC

Eine gemeinsame Betrachtung der Krebsentitäten Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC bzgl. ihrer Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet sachgerecht. Gemäß dem „The Cancer Genome Atlas“-Konsortium können neben GEJC auch die EAC den molekularen

Subtypen des Magenkarzinoms zugeordnet werden (5, 22). Magenkarzinome sind fast ausschließlich Adenokarzinome und die Adenokarzinome des Ösophagus (EAC) treten fast ausschließlich im unteren Teil des Ösophagus am Übergang zum Magen auf (4). Basierend auf der benachbarten Lokalisation und derselben Histologie werden EAC wie Adenokarzinome des Magens (inkl. des gastroösophagealen Übergangs) behandelt.

So entsprechen sich die Leitlinienempfehlungen für die Behandlung der beiden Krebsentitäten weitestgehend bzw. sind identisch. In einer orientierenden Recherche konnten insgesamt neun relevante Leitlinien von fünf Organisationen identifiziert werden. Vom Leitlinienprogramm Onkologie, der DGHO, European Society for Medical Oncology (ESMO) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gibt es jeweils eine Leitlinie für Magenkarzinome und EAC (5, 8-11, 18-20). Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hat eine gemeinsame Leitlinie für beide Krebsentitäten erstellt (21). D.h., es gibt jeweils fünf Leitlinien zu Magenkarzinomen und zu EAC (jeweils vier separate Leitlinien sowie die gemeinsame NICE-Leitlinie).

Die Behandlungsempfehlungen für EAC entsprechen weitestgehend denjenigen für Magenkarzinome in den beiden S3-LL vom Leitlinienprogramm Onkologie (5, 11) und sind in den 4 übrigen EAC-Leitlinien identisch zu denjenigen für Magenkarzinome (8-10, 18-21). Dabei wird in allen fünf EAC-Leitlinien Bezug auf die Magenkarzinome genommen: Die Empfehlungen der S3-Leitlinie beruhen auf „mehreren randomisierten Phase-III-Studien für das Magenkarzinom“, in denen „die Subgruppe der Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges und der distalen Adenokarzinome des Ösophagus einen erheblichen Anteil der Studienpopulation“ darstellte (11). In drei EAC-Leitlinien wird direkt auf die entsprechende Magenkarzinom-Leitlinie verwiesen (9, 10, 19) und die fünfte Leitlinie ist eine gemeinsame Leitlinie für Magenkarzinome und EAC (21). Auch der G-BA bestätigt, dass sowohl für die Magenkarzinom- als auch für die EAC-Patientengruppe eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Zweifach- oder Dreifachkombination laut aktuellen Leitlinien empfohlen wird (6).

Ebenso sind die Ergebnisse der Behandlung mit systemischer Erstlinienbehandlung, die überwiegend aus einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie bestand, vergleichbar zwischen Magenkarzinom- und EAC-Patienten. So zeigten sich weder in klinischen Studien noch im Versorgungsalltag statistisch signifikante Unterschiede zwischen Magenkarzinom- und EAC-Patienten bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In einer multivariaten Analyse wurden individuelle Daten von 1.775 Patienten mit den Krebsarten Magenkarzinomen, Adenokarzinomen des GEJ bzw. EAC, die mit einer fluoropyrimidin- und/oder platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, aus vier RCT verwendet. Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Gesamtüberleben, Ansprechrate und Verträglichkeit zwischen den Patienten mit unterschiedlichen Krebsarten (23). Diese Ergebnisse werden durch zwei Studien im Versorgungsalltag untermauert. Laut einer Analyse von 2.326 Patienten der Flatiron Health’s Oncology Database wurde eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Zweifachkombination am häufigsten als systemische Erstlinienbehandlung sowohl zur Behandlung der Magenkarzinome

(36,1 %) als auch zur Behandlung der EAC (34,5 %) eingesetzt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit Magenkarzinomen und Patienten mit EAC, die mit einer systemischen Erstlinienbehandlung behandelt wurden (24). Auch Ergebnisse des niederländischen Krebsregisters, welche auf 1.550 Patienten basieren, sind vergleichbar: Die fluoropyrimidin- und platinbasierten Zweifachkombinationen FOLFOX oder XELOX wurden sowohl bei Magenkarzinomen (46,7 %) als auch bei EAC (44,2 %) am häufigsten als systemische Erstlinienbehandlung eingesetzt. Auch hier gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Magenkarzinom- und EAC-Patienten mit systemischer Erstlinienbehandlung bezüglich des Gesamtüberlebens (17).

Zudem stellte der G-BA bei Beauftragung der Expertengruppe Off-Label für die Wirkstoffe Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan als Monotherapie des EAC fest, dass „[…] eine zusammenfassende Bearbeitung des Auftrages in den Indikationsgebieten Magen-Karzinom und Ösophagus-Karzinom sinnhaft ist“ und bezog sich hierbei auf die S3- und NICE-Leitlinien sowie auf einen systematischen Review zur Zweit- und Drittlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen gastroösophagealen Karzinomen (25).

Darüber hinaus wird eine gemeinsame Betrachtung der Krebsentitäten Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC bzgl. ihrer Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet auch von der European Medicines Agency (EMA) bei der Bewertung der Studie CA209-649 bestätigt: „Treatment recommendations for advanced or metastatic GC, GEJ and OAC, are almost the same, therefore, the inclusion of these different types of tumours in the study is considered acceptable“ (26).

Zusammenfassend ist eine gemeinsame Betrachtung der Krebsentitäten Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC bzgl. ihrer Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet sachgerecht, da basierend auf der benachbarten Lokalisation und derselben Histologie (Adenokarzinome) sich die Leitlinienempfehlungen für die Behandlung der beiden Krebsentitäten weitestgehend entsprechen bzw. identisch sind, die Behandlungsergebnisse vergleichbar sind und zudem der G-BA bereits eine zusammenfassende Bearbeitung dieser Krebsentitäten als sinnhaft angesehen hat.

Fazit zur Auswahl und Umsetzung der ZVT

Das FOLFOX-Regime ist über die Fachinformation von 5-FU für die Behandlung von Magenkarzinomen und EAC zugelassen. Das XELOX-Regime ist über die Fachinformation von Capecitabin für die Behandlung von Magenkarzinomen zugelassen und wird aufgrund gleicher Leitlinienempfehlungen und vergleichbarer Ergebnisse für die Behandlung von Magenkarzinomen und EAC auch bei EAC breit eingesetzt. Beide Regime haben sich sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag als wirksam erwiesen.

Ausgehend von der Zulassung und den Dosierungsangaben der Fachinformation sind bei der Magenkarzinom-Patientengruppe laut Position des G-BA zur Umsetzung der ZVT die Therapieregime FOLFOX sowie XELOX von der ZVT umfasst. Darüber hinaus wird FOLFOX sowohl bei der Magenkarzinom- als auch bei der EAC-Patientengruppe explizit als ZVT

genannt. Für die EAC-Patientengruppe werden laut Niederschrift und Änderung der ZVT u.a. „5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX)“ und „Capecitabin + Oxaliplatin“ genannt und im Rahmen der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ „als geeignete Komparatoren erachtet“ (2, 6). Im Einklang mit der Magenkarzinom-Patientengruppe umfasst „Capecitabin + Oxaliplatin“ auch XELOX. FOLFOX und XELOX bilden die Therapie nach Maßgabe des Arztes in der EAC-Patientengruppe aufgrund der therapeutischen Gleichwertigkeit der fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapieregime und wegen ihres breiten Einsatzes im Versorgungsalltag sehr gut ab. Somit sind die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX für beide Patientengruppen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen und stellen eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten ZVT für beide Patientengruppen gleichermaßen dar. Darüber hinaus werden aufgrund der vergleichbaren Behandlung in beiden Patientengruppen die Krebsentitäten Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC bzgl. ihrer Behandlung gemeinsam betrachtet.

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.

BMS erachtet auch die nach der ZVT-Festsetzung zugelassene Kombination von Pembrolizumab + einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie als eine Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes für die EAC-Patientengruppe (Begründung siehe Anfang des Abschnitts 3.1.2).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen im Abschnitt 3.1 wurden im Wesentlichen der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-336) und der Mitteilung zur Änderung der ZVT (Vorgangsnummer 2021-B-103-z). Zur Untersuchung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet wurde eine orientierende Recherche nach nationalen und internationalen Leitlinien durchgeführt. Vor Einreichung wurde der aktuelle Stand nochmals überprüft. Daten zur klinischen Wirksamkeit und zum Versorgungsalltag stammen aus Publikationen, die über eine strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) über PubMed (www.pubmed.gov) ermittelt wurden. I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021. Available from: http://www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2021-B-103-z (2020-B-336) Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Datum: 03.05.2021; Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA. 2021.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM, Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Stand: 18. September 2020 mit Aktualisierung vom 11.11.2020. 2020. Available from: https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/
4. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 2.0. Stand: August 2019. 2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-336, Nivolumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 14.01.2021; Niederschrift vom 10.05.2021; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2020-B-336 Nivolumab, Stand: Januar 2021. 2021.
7. MSD. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021. Haar: MSD Sharp & Dohme GmbH; 2021. Available from: www.fachinfo.de.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer, Version 5.2021. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 4.2021. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. Stand: April 2021. 2021. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.01. Stand: Dezember 2020. Konsultationsfassung. Stand: Februar 2021. 2021. Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/02/2021-16-12-LL_OesophagusCa_Langversion_3.01_Konsultationsfassung.pdf.
12. Bendalis. Fachinformation BENDA-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 2020. Oberhaching: Bendalis GmbH; 2020. Available from: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx.
13. Accord. Fachinformation Capecitabin Accord 150 mg | 300 mg | 500 mg Filmtabletten. Stand: März 2021. Barcelona: Accord Healthcare S.L.U.; 2021. Available from: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx.
14. clinicaltrials.gov. S1201: Combination Chemo for Patients W/Advanced or Metastatic Esophageal, Gastric, or Gastroesophageal Junction Cancer - Study Results and Tabular View, Registereintrag ClinicalTrials.gov; first posted: December 23, 2011; last update posted: November 7, 2019. 2019. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498289.
15. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). Cochrane database of systematic reviews. 2017(8).
16. Kim GM, Jeung H-C, 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. European Journal of Cancer. 2012;48(4):518-26.
17. Pape M, Vissers PA, Bertwistle D, McDonald L, Van Laarhoven HW, Verhoeven RH. A nationwide population-based study comparing survival in unresectable advanced or synchronous metastatic esophageal and gastric adenocarcinoma. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2020.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Magenkarzinom. Stand: März 2021. 2021. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom.
19. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016;27:v50-v7.
20. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, including eUpdates from 6 May 2019 and 4 November 2019. Annals of Oncology. 2016;27:v38-v49.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Oesophago-gastric cancer - Assessment and management in adults - NICE Guideline NG83 - Methods, evidence and recommendations. 2018. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493.

22. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. Nature. 2017;541(7636):169-75.
23. Chau I, Norman A, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, et al. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago–gastric junction and gastric adenocarcinoma - individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. Annals of oncology. 2009;20(5):885-91.
24. Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, Abraham P, Chau I. Real-world outcomes of first-line US patients with unresectable advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma by primary tumor location. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2020.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan als Monotherapie des Ösophaguskarzinoms vom 18. Oktober 2018. 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5347/2018-10-18_AM-RL-VI_Auftrag-Expertengruppe-OLU-Paclitaxel-Docetaxel-Irinotecan-Monotherapie-Oesophaguskarzinom_TrG.pdf.
26. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096; 16.09.2021. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Nivolumab ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5) bei Erwachsenen indiziert (1).

Grundlagen der Erkrankung

Magenkarzinome, Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (GEJC) sowie Adenokarzinome des Ösophagus (EAC) sind maligne Tumorerkrankungen, die von den Epithelien des Drüsengewebes bzw. von zylinderförmigem Epithel ausgehen. Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10-Code C16.0) zählen laut ICD-10-Klassifikation zu den Magenkarzinomen (ICD-10-Code C16) (2). Magenkarzinome sind fast ausschließlich Adenokarzinome (3). Adenokarzinome des Magens werden sowohl in der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom als auch vom G-BA bei der ZVT-Festsetzung gemeinsam mit bzw. einschließlich Adenokarzinomen des GEJ betrachtet (4, 5). GEJC werden daher im Folgenden grundsätzlich unter dem Begriff Magenkarzinome subsumiert. Ösophaguskarzinome (ICD-10-Code C15) werden in zwei verschiedene Gewebetypen eingeteilt: Adenokarzinome (EAC) und Plattenepithelkarzinome (3). Weltweit dominiert die Plattenepithelhistologie, vor allem innerhalb des sogenannten „*Asian Esophageal Cancer Belt*", während EAC in den westlichen Industriestaaten, Australien und Neuseeland überwiegt (6). Der Anteil der EAC lag in den Jahren 2015-2016 nach Angaben des RKI in Deutschland bei Männern bei 51,6 %, während dieser Anteil bei Frauen mit 36,6 % deutlich niedriger lag (siehe Abschnitt 3.2.4). Das neue Anwendungsgebiet für Nivolumab bezieht sich auf Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) oder des Ösophagus (EAC). Daher liegt der Fokus im Folgenden auf dieser Histologie.

Gemäß dem „The Cancer Genome Atlas"-Konsortium können neben GEJC auch die EAC den molekularen Subtypen des Magenkarzinoms zugeordnet werden (4, 7). EAC treten fast ausschließlich im unteren Teil des Ösophagus am Übergang zum Magen auf (3). Basierend auf der benachbarten Lokalisation und derselben Histologie sind Adenokarzinome des Magens

(inkl. des gastroösophagealen Übergangs) und Adenokarzinome des Ösophagus (EAC) insbesondere bzgl. ihrer Symptome und Behandlung vergleichbar.

Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC zählen zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland (3). Die Zahl der Magenkarzinom-Neuerkrankungen (ICD-10 C16) für das Jahr 2017 in Deutschland wird vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) mit 15.492 angegeben. Männer waren mit 9.458 Neuerkrankungen deutlich häufiger betroffen als Frauen (6.034) (8). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI 8.900 Neuerkrankungen bei Männern und 5.400 bei Frauen (3). Die Zahl der Ösophaguskarzinom-Neuerkrankungen (ICD-10 C15) für das Jahr 2017 in Deutschland wird vom ZfKD des RKI mit 7.023 angegeben, wobei Männer mit 5.436 Neuerkrankungen deutlich häufiger betroffen waren als Frauen mit 1.587 Neuerkrankungen (8). Unter Berücksichtigung des geschlechtsspezifischen Anteils von EAC (51,6 % bei Männern und 36,6 % bei Frauen) entfielen demnach 2.805 Neuerkrankungen an EAC auf Männer und 581 Neuerkrankungen an EAC auf Frauen. Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI 6.100 Neuerkrankungen an einem Ösophaguskarzinom insgesamt (ICD-10 C15) bei Männern und 1.800 bei Frauen (3). Unter der Annahme eines gleichbleibenden geschlechtsspezifischen Anteils von EAC sind demnach 3.148 Neuerkrankungen an EAC bei Männern und 658 Neuerkrankungen an EAC bei Frauen für das Jahr 2020 zu erwarten. Während die prognostizierte Zahl an Neuerkrankungen bei Magenkarzinomen sinkt, steigt sie bei EAC (3). Zusammengenommen gab es im Jahr 2017 in Deutschland 18.878 Neuerkrankungen an Magenkarzinomen und EAC (12.263 bei Männern und 6.615 bei Frauen), für das Jahr 2020 sind in Deutschland 18.106 Neuerkrankungen an Magenkarzinom und EAC (12.048 bei Männern und 6.058 bei Frauen) zu erwarten.

Ursache

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Magenkarzinomen ist eine bakterielle Infektion des Magens mit Helicobacter pylori. Zwischen 5 bis 10 % der Magenkarzinome werden einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus zugeschrieben. Das Krebsrisiko wird ebenfalls durch Rauchen und Alkoholkonsum erhöht. Weitere Risikofaktoren umfassen konservierte Lebensmittel durch Einsalzen sowie ein hoher Salz- und Fleischkonsum. Ein niedriger sozioökonomischer Status und vorangegangene Magenoperationen sind ebenfalls mit einem erhöhten Auftreten von Magenkarzinomen verbunden. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Verwandte ersten Grades eines an Magenkarzinom Erkrankten ein zwei- bis dreifach höheres Risiko. Bei mehr als einem erkrankten Verwandten ersten Grades ist das Risiko etwa 10-fach erhöht. Dagegen ist eine perniziöse Anämie ein Risikofaktor, der nur wenige Menschen betrifft. Bzgl. des gastroösophagealen Übergangs gibt es Hinweise darauf, dass das Risiko für bestimmte Tumorformen durch chronisches Sodbrennen bzw. die gastroösophageale Refluxkrankheit erhöht wird (3).

Auch für EAC zählt die gastroösophageale Refluxkrankheit zu den Risikofaktoren und ist bei EAC der wichtigste. Dabei kommt es zu Schleimhautveränderungen im unteren Teil des Ösophagus, dem Barrett-Ösophagus, der als Krebsvorstufe gilt. Übergewicht und Rauchen sind weitere wichtige Risikofaktoren. Des Weiteren steigert eine Motilitätsstörung der Speiseröhre

und des Schließmuskels zwischen Speiseröhre und Magen (Achalasie) das Risiko deutlich. Darüber hinaus ist auch eine familiäre Häufung von Erkrankungsfällen bekannt (3).

Für Patienten bedeutet die Diagnose eines Magenkarzinoms oder eines EAC neben den krankheitsbedingten Symptomen wie Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit und rezidivierendes Erbrechen, Gewichtsverlust, frühes Sättigungsgefühl, thorakale Schmerzen, gastrointestinale Blutung und Appetitlosigkeit, eine radikale Veränderung der Lebenssituation, verbunden mit einer Reihe von psychosozialen Belastungen. Die Patienten im geplanten Anwendungsgebiet mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen erhalten eine palliative Therapie. Die Lebensqualität dieser Patienten wird durch krankheits- und behandlungsassoziierte Einschränkungen stark beeinflusst. Neben körperlichen Funktionsstörungen bestehen Schwierigkeiten psychischer, beruflicher und sozialer Natur, die ganzheitlich in der Therapie berücksichtigt werden müssen (4, 9, 10).

Diagnosestellung und Klassifikation

Diagnosestellung und Klassifikation von Magenkarzinomen und EAC sind wichtige Voraussetzungen für die Wahl der Therapie, die sich u.a. nach der Histologie und dem Stadium der Krebserkrankung richtet. Daneben spielt die Lokalisation des Tumors für die Diagnostik und die Planung der Therapie eine wichtige Rolle.

Zur Primärdiagnostik bei Warnsymptomen wie Dysphagie, gastrointestinalen Blutungen, rezidivierendes Erbrechen oder Appetitlosigkeit/Gewichtsverlust gehören die hochauflösende Videoendoskopie bei Magenkarzinomen (4) sowie die frühzeitige Ösophago-gastroduodenoskopie mit Biopsie-Entnahmen aus allen suspekten Läsionen bei EAC (10). Zur erweiterten Diagnostik gehören die Chromoendoskopie oder die computergestützten digitalen Verfahren (4, 10).

Zur Festlegung des Krankheitsstadiums sollen Kombinationen der zur Verfügung stehenden Verfahren eingesetzt werden, wie die Endosonographie zur Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe und distanter Lymphknoten, die Multidetektor-Computertomographie (CT) und ggf. eine Positronen-Emissions-Tomographie/CT-Untersuchung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Es folgt die Festlegung des klinischen Krankheitsstadiums (cT-, cN-, cM-) und weiterer die Therapieplanung bestimmender Faktoren, wie die Lage des Tumors zu den benachbarten Strukturen, der Ernährungsstatus, wichtige Organfunktionen und die Komorbiditäten des Patienten. Zum Ausschluss von Lebermetastasen soll eine B-Bild-Sonographie eingesetzt werden (4, 10).

Die Leitlinien empfehlen die histologische Klassifikation und die Stadieneinteilung der Magenkarzinome und der EAC nach der jeweils aktuellen WHO- und der TNM-Klassifikation der UICC (4, 9-11). Entsprechend der Tumor Nodus Metastasen (TNM)-Klassifikation (aktuelle 8. Auflage) der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*) erfolgt die Unterteilung der Magenkarzinome und der EAC nach anatomischer Lokalisation (4, 9, 10). Bei den Magenkarzinomen werden folgende Lokalisationen unterschieden: Kardia (d.h. GEJ) (C16.0); Fundus ventriculi (C16.1); Corpus ventriculi (C16.2); Antrum pyloricum (C16.3); Pylorus (C16.4); kleine Kurvatur des Magens,

nicht näher bezeichnet (C16.5); große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet (C16.6); Magen, mehrere Teilbereiche überlappend (C16.8) (2). Bei Ösophaguskarzinomen werden folgende Kategorien unterschieden: Zervikaler Ösophagus (C15.0); oberer thorakaler Abschnitt des intrathorakalen Ösophagus (C15.3); mittlerer thorakaler Abschnitt des intrathorakalen Ösophagus (C15.4); unterer thorakaler Abschnitt des intrathorakalen Ösophagus (C15.5) (10).

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) können zusätzlich nach ihrer Lage in drei Typen nach Siewert unterschieden werden:

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

Typ I der AEG zählt lt. ICD-10 zu den Ösophaguskarzinomen und die Typen II und III zu den Magenkarzinomen. Gemäß TNM-Klassifikation werden die Typen I und II wie Ösophaguskarzinome und Typ III wie Magenkarzinome klassifiziert (4, 12).

Die TNM-Kriterien und die klinische Stadieneinteilung sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-1, Tabelle 3-2, Tabelle 3-3, Tabelle 3-4) dargestellt.

Tabelle 3-1: UICC-TNM Klassifikation – Magenkarzinome, ICD-10 C16

Klassifikation	Beschreibung
T	**Primärtumor**
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
N	**Regionäre Lymphknoten**
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphnoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M	**Fernmetastasen**
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Klassifikation	**Beschreibung**
Quelle: (4) M: Fernmetastasen; N: Regionäre Lymphknoten; T: Primärtumor	

Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung der Magenkarzinome (ICD-10 C16) nach UICC

Stadium	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
IA	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
IB	T2 T1	N0 N1	M0 M0
IIA	T3 T2 T1	N0 N1 N2	M0 M0 M0
IIB	T4a T3 T2 T1	N0 N1 N2 N3	M0 M0 M0 M0
IIIA	T4a T3 T2	N1 N2 N3	M0 M0 M0
IIIB	T4b T4a T3	N0/1 N2 N3	M0 M0 M0
IIIC	T4b T4a	N2/3 N3	M0 M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
Quelle: (11) M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; T: Primärtumor			

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

Klassifikation	Beschreibung
T	**Primärtumor**
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N	**Regionäre Lymphknoten**
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphnoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M	**Fernmetastasen**
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Quelle: (10)
M: Fernmetastasen; N: Regionäre Lymphknoten; T: Primärtumor

Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung der Adenokarzinome des Ösophagus nach UICC

Stadium	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
IVA	T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Quelle: (10) M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; T: Primärtumor			

Krankheitsverlauf und Prognose

Frühkarzinome des Magens sowie des Ösophagus sind in der Regel symptomlos (9, 11). Bei Magenkarzinomen treten Symptome wie Dysphagie, Dyspepsie, rezidivierendes Erbrechen, Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust sowie gastrointestinale Blutung häufig erst bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen auf (11). Bei Ösophaguskarzinomen treten Symptome wie Dysphagie, Odynophagie, rezidivierendes Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust, Asthenie, thorakale Schmerzen und gastrointestinale Blutung ebenfalls erst bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen auf (9). Daher wird bei den Fällen mit ausreichender Dokumentation nur etwa jedes fünfte Magenkarzinom in einem frühen Stadium (Stadium I) diagnostiziert, während etwa jedes dritte Magenkarzinom bei Diagnosestellung bereits metastasiert hat (Stadium IV) (3). Bei Karzinomen des Ösophagus ist die Situation noch ungünstiger. So wird bei den Fällen mit ausreichender Dokumentation nur jedes zehnte Karzinom bei den Frauen und jedes siebte Karzinom bei den Männern in einem frühen Stadium (Stadium I) diagnostiziert, während jedes vierte Karzinom bei den Frauen und jedes dritte Karzinom bei den Männern bei Diagnosestellung bereits metastasiert hat (Stadium IV) (3).

Mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 32-34 % bzw. 22-24 % gehören Magenkarzinome bzw. Ösophaguskarzinome zu den Krebserkrankungen mit einer ungünstigen Prognose (3). Die Prognose für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist sehr ungünstig. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die größte Patientengruppe des Anwendungsgebiets, nämlich Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinomen im Stadium IV, lt. RKI nur zwischen 3 % und 5 % (3).

Das Tumorregister München (TRM) gibt für Magenkarzinome relative 5-Jahres-Überlebensraten aus den Diagnosejahrgängen 1998-2020 zwischen 90,5 % für das Stadium IA und 7,0 % für das Stadium IV an (13). Das stadienabhängige relative Überleben im Zeitverlauf ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

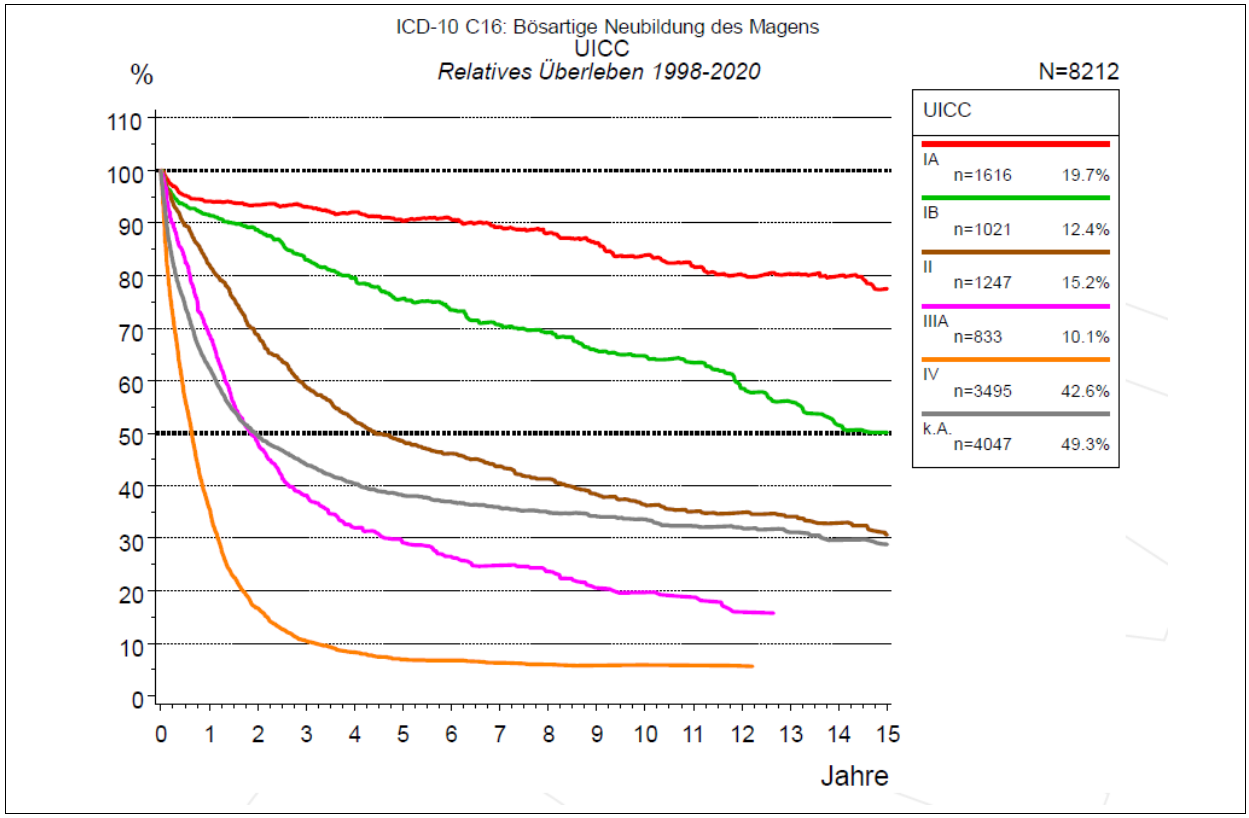

Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Magenkarzinomen nach UICC
Quelle: (13)

Das TRM gibt für das Ösophaguskarzinome (Adeno- und Plattenepithelkarzinome) relative 5-Jahres-Überlebensraten aus den Diagnosejahrgängen 1998-2020 zwischen 81,8 % für das Stadium I und 6,8 %für das Stadium IV an (14). Das stadienabhängige relative Überleben im Zeitverlauf ist in Abbildung 3-2 dargestellt. Eine retrospektive Analyse der Surveillance Epidemiology and End Results-(SEER-)Datenbank des National Cancer Institute der USA der Jahre 2004-2015 ergab eine stadienunabhängige relative 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit EAC von 21,3 % (15).

Magenkarzinome bzw. Ösophaguskarzinome (Adeno- und Plattenepithelkarzinome) sind bei Männern für 4,3 % bzw. 3,6 % und bei Frauen für 3,7 % bzw. 1,2 % aller Krebstodesfälle in Deutschland verantwortlich (3). Bei dem Anteil von 51,6 % der Adeno- an Ösophaguskarzinomen bei den Männern und 36,6 % bei den Frauen (16) sind Adenokarzinome des Ösophagus (EAC) bei den Männern für 1,9 % und bei den Frauen für 0,4 % aller Krebstodesfälle in Deutschland verantwortlich. Zusammengenommen sind Magenkarzinome und EAC bei Männern für 6,2 % und bei Frauen für 4,1 % aller Krebstodesfälle in Deutschland verantwortlich.

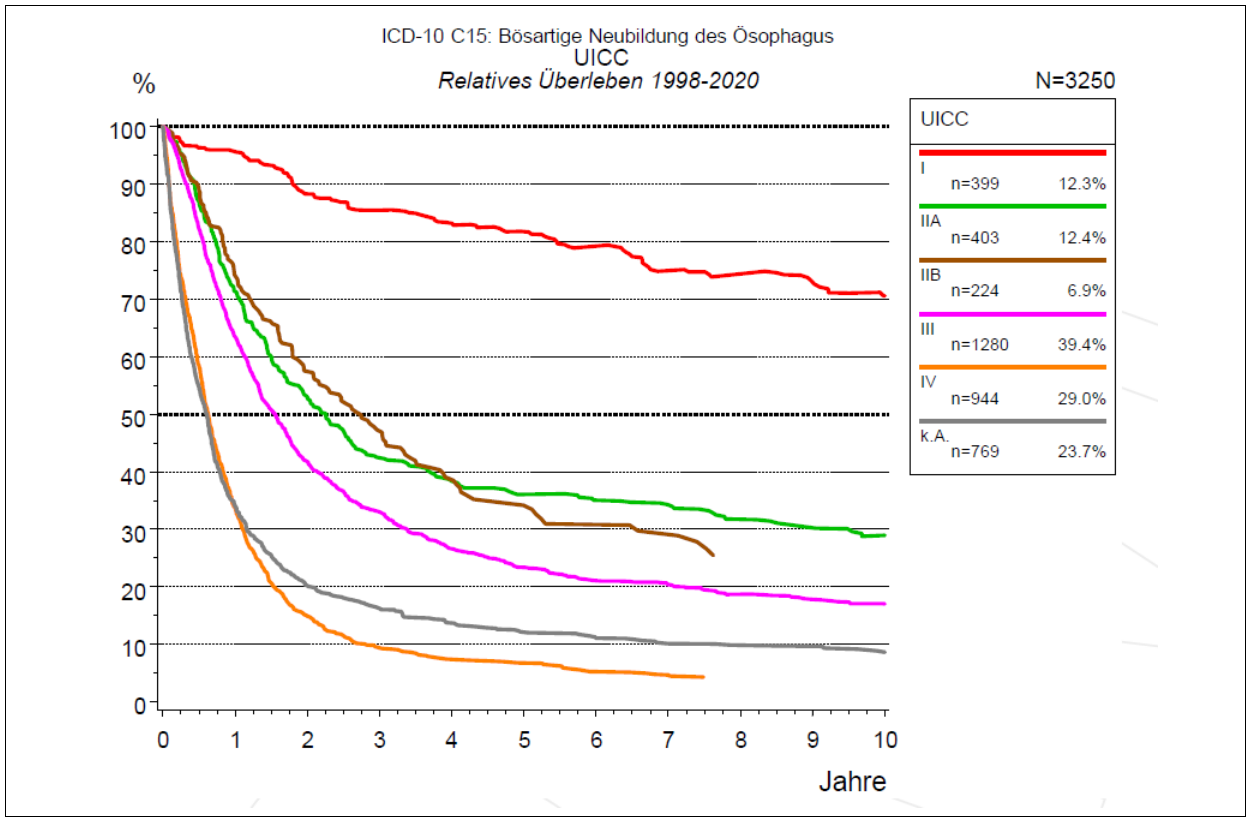

Abbildung 3-2: Relatives Überleben für Patienten mit Ösophaguskarzinomen nach UICC
Quelle: (14)

Prognostische Faktoren können nach tumor-, patienten- und behandlungsabhängigen Faktoren eingeteilt werden. Zu den tumorabhängigen prognostischen Faktoren gehören der histologische Typ, das klinische Stadium nach der TNM-Klassifizierung, die Lokalisation, eine mögliche Lymphgefäß- / Veneninvasion des Tumors und das Tumorgrading. Als patientenabhängige Prognosefaktoren gelten die Compliance sowie der Allgemein- und Ernährungszustand. Als wichtige behandlungsabhängige Faktoren gelten der Zugang zu bestimmten Therapien und die (chirurgische) Kompetenz und Erfahrung des Behandlungszentrums für diese Indikation (9, 11).

Therapie

Für nicht-metastasierte Magenkarzinome (Stadien IA bis III) ist der Therapieanspruch kurativ (11). Dabei stellt die chirurgische Resektion die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung dar und ist damit der Therapiestandard für alle potentiell resektablen Magenkarzinome (im Stadium IA alternativ auch endoskopische Resektion) (4, 11). Bei Magenkarzinomen in den Stadien IB bis III wird vor und nach der chirurgischen Resektion eine Chemotherapie (perioperative Chemotherapie) empfohlen. In diesen Stadien kann nach einer Resektion ohne vorherige Chemotherapie (z.B. durch fehleingeschätztes Tumorstadium vor Chirurgie) eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie empfohlen werden (11). Nur bei potentiell nicht resektablen Magenkarzinomen sowie bei metastasierten Magenkarzinomen (Stadium IV)

wird eine palliative Behandlung mittels medikamentöser Tumortherapie und/oder Best Supportive Care empfohlen (11).

Für EAC ist die Therapie basierend auf der benachbarten Lokalisation und derselben Histologie (Adenokarzinome) weitgehend vergleichbar zu Magenkarzinomen: Für nicht-metastasierte EAC (Stadien I bis IVA) ist der Therapieanspruch kurativ (9). Dabei stellt die chirurgische Resektion die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung dar und ist damit der Therapiestandard für alle potentiell resektablen EAC (im Stadium I alternativ auch endoskopische Resektion) (9, 10). Bei T2-Tumoren kann, insbesondere bei Verdacht oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen, zusätzlich zu chirurgischer Resektion eine neoadjuvante Radiochemotherapie erwogen werden. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren der Kategorie T3 oder T4 ohne Metastasen werden zusätzlich eine perioperative Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie standardgemäß empfohlen (9). Nur bei potentiell nicht resektablen EAC sowie bei metastasierten EAC (Stadium IVB) wird eine palliative Behandlung mittels medikamentöser Tumortherapie und/oder Best Supportive Care empfohlen (9).

HER2-Status

Sowohl für Magenkarzinome als auch für EAC wird bei Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-(HER2-)positiven Tumoren mit HER2-Überexpression als palliative Behandlung nur Trastuzumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie in den Leitlinien empfohlen (4, 10). Daher soll laut Leitlinien der HER2-Status vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumortherapie bestimmt werden (4, 10). Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass unter Bedingungen der alltäglichen klinischen Versorgung der HER2-Status aller Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus erhoben wird und der Status auch bekannt ist, wie die Registerstudie aus den Niederlanden zeigt. Gemäß dieser Registerstudie wurde bei 20,1 % der Patienten nicht auf den HER2-Status getestet, bei 10,5 % der Patienten war trotz Test der HER2-Status unbekannt, bei 16,1 % der Patienten ergab der Test den Status HER2-positiv und bei 53,3 % der Patienten lautete das Testergebnis HER2-negativ (17). Die Ergebnisse der Registerstudie aus den Niederlanden sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 3.2.4).

Charakterisierung der Zielpopulation

Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie ist für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS $\geq$ 5) zugelassen (Zielpopulation) (1).

Die S3-Leitlinien zu Magen- und Ösophaguskarzinomen bezeichnen ausschließlich im palliativen Setting eine Therapie als „Erstlinientherapie“ (4, 10). Nivolumab ist somit im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich zur palliativen Therapie zugelassen.

Eine gemeinsame Betrachtung der Krebsentitäten Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC bzgl. ihrer Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet sachgerecht (siehe Abschnitt 3.1.2).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Prognose für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist sehr ungünstig. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die größte Patientengruppe des Anwendungsgebiets, nämlich Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinomen im Stadium IV, nur zwischen 3 % und 5 % (3). Therapieziel ist daher die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität (4).

Derzeitige Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) und des Ösophagus erfolgt in der Regel mit einer palliativen fluoropyrimidin- und platinbasierten systemischen Therapie (4, 9-11). Als Platinwirkstoff stehen Cisplatin sowie Oxaliplatin zur Verfügung, als Fluoropyrimidin die Wirkstoffe 5-Fluorouracil (5-FU) i.v., Capecitabin (orales Prodrug von 5-FU) sowie S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil).

Bei einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie kommt eine Kombination von zwei Chemotherapien (Zweifachkombination: Platinwirkstoff und Fluoropyrimidin) oder von drei Chemotherapien (Dreifachkombination: Docetaxel oder Epirubicin zusätzlich zur Zweifachkombination) in Frage. Es stehen eine Reihe von Therapieregimen zur Verfügung, u.a. FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) und XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin). In den Leitlinien werden die Platinwirkstoffe (Oxaliplatin oder Cisplatin) bzw. Fluoropyrimidine (5-FU, Capecitabin oder S-1) insgesamt als therapeutisch vergleichbar angesehen und in der Gesamtschau kein spezielles fluoropyrimidin- und platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime präferiert (4, 9-11, 18-22). Im Versorgungsalltag wurden laut niederländischem Krebsregister FOLFOX oder XELOX sowohl bei EAC (44,2 %) als auch bei Magenkarzinomen (46,7 %) am häufigsten als systemische Erstlinienbehandlung eingesetzt (23).

Trotz einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 30-50 % führte eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie nur bei wenigen Patienten zu einem kompletten Ansprechen (complete response, CR) (24-27), und die mediane Überlebenszeit (Overall Survival) beträgt nur ca. 8 bis 11 Monate (4, 10, 24).

Nach vielen Jahren ohne therapeutische Fortschritte im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 24.06.2021 Pembrolizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie für eine Teilpopulation bzgl. des vorliegenden Anwendungsgebiets von der EMA zugelassen, nämlich 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 ≥ 10)“ (28). In der Zulassungsstudie KEYNOTE-590 zeigte sich für Patienten mit EAC (inkl. Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) vom Siewert Typ I) mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 10) beim Gesamtüberleben ein Trend zu Gunsten von Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie vs. eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (HR = 0,83 (95 %-KI: 0,52; 1,34)) (29).

Somit besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und zu Erhalt/Verbesserung der Lebensqualität führen.

Stellenwert von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie

Mit Nivolumab wurde erstmals ein Immunonkologikum in Kombination mit dem bisherigen Standard der fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie in der Indikation Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs sowie des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5) in ihrer Gesamtheit in Deutschland zugelassen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien unterstützt/reaktiviert Nivolumab als hoch spezifischer Inhibitor des Programmed Cell Death Protein-1-(PD-1-)Rezeptors die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr, Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören. Für die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie ist von einer komplementären Wirkung zu diesem immunonkologischen Effekt auszugehen (siehe Modul 2).

Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie kann den hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllen. Dies zeigen die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie CA209-649 (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

So verbesserte Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (FOLFOX/ XELOX) in der Studie CA209-649 das Gesamtüberleben erheblich: Das Sterberisiko wurde statistisch signifikant um 30 % gegenüber alleiniger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (FOLFOX/ XELOX) gesenkt (HR = 0,70 (95 %-KI: 0,61; 0,81)).

Zudem führte Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie in der Studie CA209-649 zu einer beträchtlichen bzw. erheblichen Verbesserung in den Kategorien Morbidität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den

Hauptanalysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die jeweilige Minimal Important Difference (MID). Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie reduzierte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant gegenüber alleiniger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie: beim Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) um 34 % und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga) für alle relevanten Skalenwerte um 39 % bis 49 %.

Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie ist gut charakterisiert und beherrschbar (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

Auch die bereits erfolgte Aufnahme von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie als Therapieempfehlung in die NCCN-Leitlinien spiegelt den therapeutischen Bedarf für das vorliegende Anwendungsgebiet wider (20, 21). Auch die DGHO-Leitlinien heben die ersten Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-649, trotz fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (März bzw. April 2021), bereits positiv hervor (9, 11).

Zusammengefasst kann Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie den therapeutischen Bedarf erfüllen, da diese Kombination nachweislich zu einer Verbesserung in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität mit insgesamt erheblichem Ausmaß bei einem gut charakterisierten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil führt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Hauptquelle zur Beschreibung von Inzidenz und Prävalenz von Magenkarzinomen (inkl. GEJC) und Ösophaguskarzinomen in Deutschland ist die Datenbank des ZfKD des RKI mit den aktuellen epidemiologischen Daten (8). Für nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2019 als Ergänzung herangezogen (3).

Inzidenz der Magen- und Ösophaguskarzinome in Deutschland

Im Jahr 2017 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer mit 9.458 beim Magenkarzinom und 5.436 beim Ösophaguskarzinom deutlich über der Zahl an Neuerkrankungen für Frauen (Magenkarzinom 6.034, Ösophaguskarzinom 1.587). In Summe erkrankten im Jahr 2017 somit 22.515 Personen, darunter 15.492 an Magenkarzinomen und 7.023 an Ösophaguskarzinomen (8). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI (3) die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern mit 15.000 (Magenkarzinome 8.900; Ösophaguskarzinome 6.100, darunter 3.148 Neuerkrankungen an Adenokarzinomen) und bei Frauen mit 7.200 (Magenkarzinome 5.400; Ösophaguskarzinome 1.800, darunter 658 Neuerkrankungen an Adenokarzinomen); das sind insgesamt 22.200 neu erkrankte Patienten (siehe Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6).

Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz der Magenkarzinome für die Jahre 2013 bis 2020

Jahr	2013	2014	2015	2016	2017	Prognose des RKI für 2020	Prognose bei GEJC (ICD-10 C16.0) für 2020[a]
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Frauen	15,7	15,1	14,8	13,7	14,4	12,9	2,2
Männer	24,5	24,1	24,7	22,8	23,2	22,1	8,2
Inzidenz, Fallzahlen							
Frauen	6.474	6.241	6.141	5.733	6.034	5.400	918
Männer	9.663	9.584	9.907	9.245	9.458	8.900	3.293
Gesamt	16.137	15.825	16.048	14.978	15.492	14.300	4.211
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Frauen	33,3	32,8	32	30,8	30,1	-	-
Männer	50,9	50,8	50,5	49,7	49,3	-	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen							
Frauen	13.706	13.578	13.346	12.900	12.645	-	-
Männer	20.145	20.239	20.464	20.232	20.147	-	-
Gesamt	33.851	33.817	33.810	33.132	32.792	-	-

[a] Eigene Berechnungen auf Basis des Anteils von 37 % bzw. 17 % der bösartigen Neubildungen des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) bei Männern bzw. Frauen an allen bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) (30)

GEJC = Karzinome des gastroösophagealen Übergangs; RKI = Robert Koch-Institut

Quellen: (3, 8, 30)

Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz der Ösophaguskarzinome für die Jahre 2013 bis 2020

Jahr	2013	2014	2015	2016	2017	Prognose des RKI für 2020	Prognose bei EAC für 2020[a]
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Frauen	3,5	3,9	3,9	3,8	3,8	4,3	1,6
Männer	12,9	14	14,1	13,5	13,3	15,1	7,8
Inzidenz, Fallzahlen							
Frauen	1.461	1.605	1.637	1.604	1.587	1.800	658
Männer	5.072	5.557	5.671	5.464	5.436	6.100	3.148
Gesamt	6.533	7.162	7.308	7.068	7.023	7.900	3.806
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Frauen	6,0	6,3	6,6	6,7	6,7	-	-
Männer	22,6	23,6	24,1	24,3	24,2	-	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen							
Frauen	2.486	2.590	2.750	2.787	2.809	-	-
Männer	8.950	9.414	9.775	9.907	9.865	-	-
Gesamt	11.436	12.004	12.525	12.694	12.674	-	-

[a] Eigene Berechnungen auf Basis des Anteils von 51,6 % bzw. 36,6 % der EAC bei Männern bzw. Frauen an allen bösartigen Neubildungen des Ösophagus mit spezifizierter Morphologie (3)

EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; RKI = Robert Koch-Institut

Quellen: (3, 8)

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4). Männer erkranken in der Regel etwas früher als Frauen. So lag das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei der Erstdiagnose im Jahr 2016 im Median bei 72 Jahren für Magenkarzinome bzw. 67 Jahren für Ösophaguskarzinome, während Frauen im Median mit 76 Jahren an Magenkarzinomen bzw. 71 Jahren an Ösophaguskarzinomen erkrankten (3).

Bei Betrachtung der altersstandardisierten Erkrankungsraten (alter Europastandard) für Magenkarzinome ist in den letzten Jahren ein Rückgang sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu beobachten (3). Dieser Rückgang führte trotz der demografischen Entwicklung zu einer kontinuierlichen Abnahme der Inzidenz (3, 8).

Bei Betrachtung der altersstandardisierten Erkrankungsraten (alter Europastandard) für Ösophaguskarzinome ist in den letzten Jahren trotz Schwankungen insgesamt ein leichter Anstieg sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu beobachten (3). Diese Entwicklung spiegelt sich in der steigenden Anzahl von Neuerkrankungen bei den Frauen und schwankenden Fallzahlen an Neuerkrankungen bei den Männern wider (3, 8).

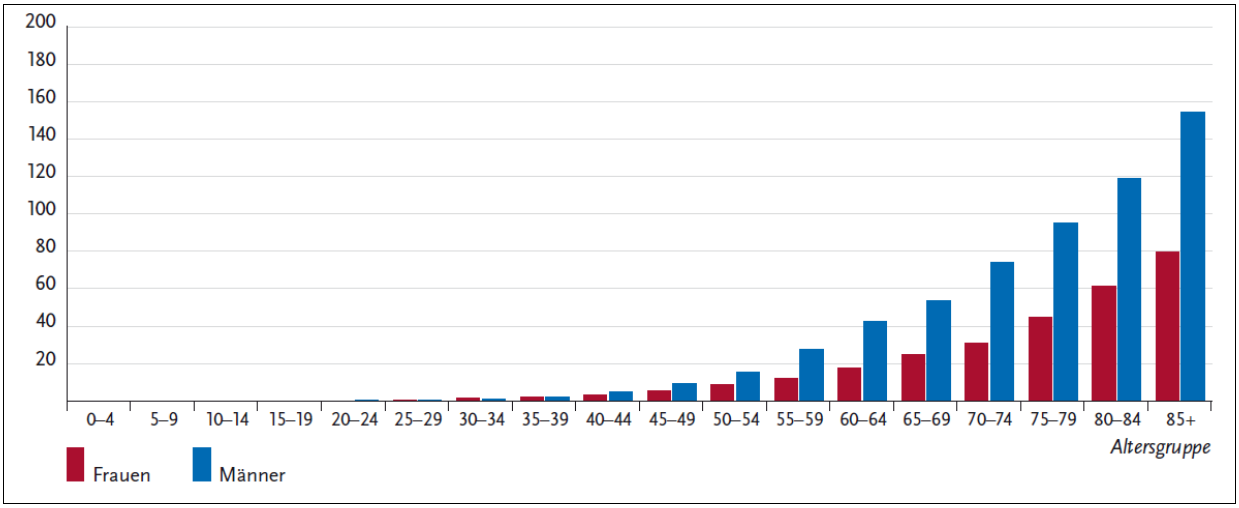

Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Magenkarzinome (ICD-10 C16) in Deutschland, 2015–2016
Quelle: (3)

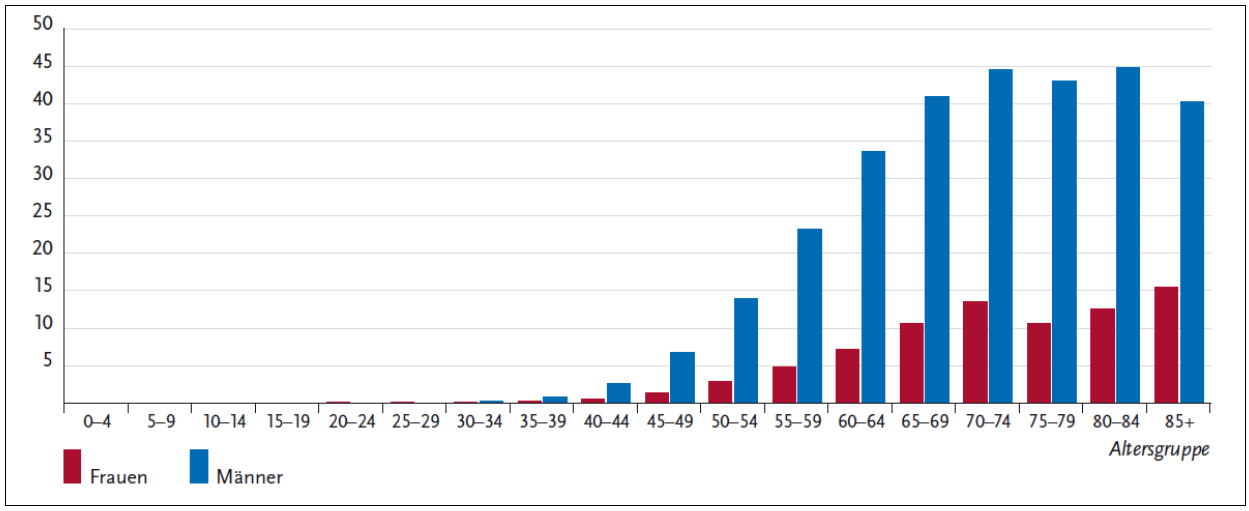

Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Ösophaguskarzinome (ICD-10 C15) in Deutschland, 2015–2016
Quelle: (3)

Überleben von Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinomen in Deutschland

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate bei Magenkarzinomen betrug für die Jahre 2015–2016 für Männer 18 % und für Frauen 21 % (Abbildung 3-5). Ösophaguskarzinome weisen mit einer absoluten 10-Jahres-Überlebensrate von 12 % für Männer und 16 % für Frauen (Abbildung 3-6) eine noch schlechtere Prognose auf (3).

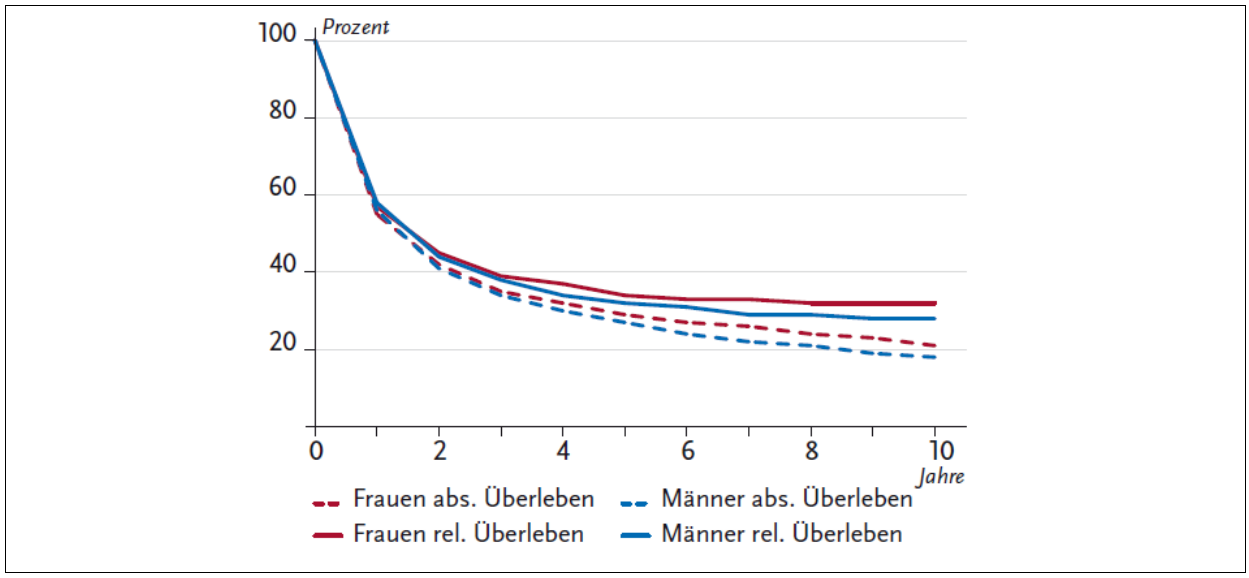

Abbildung 3-5: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei Magenkarzinomen (ICD-10 C16), nach Geschlecht, in Deutschland 2015–2016
Quelle: (3)

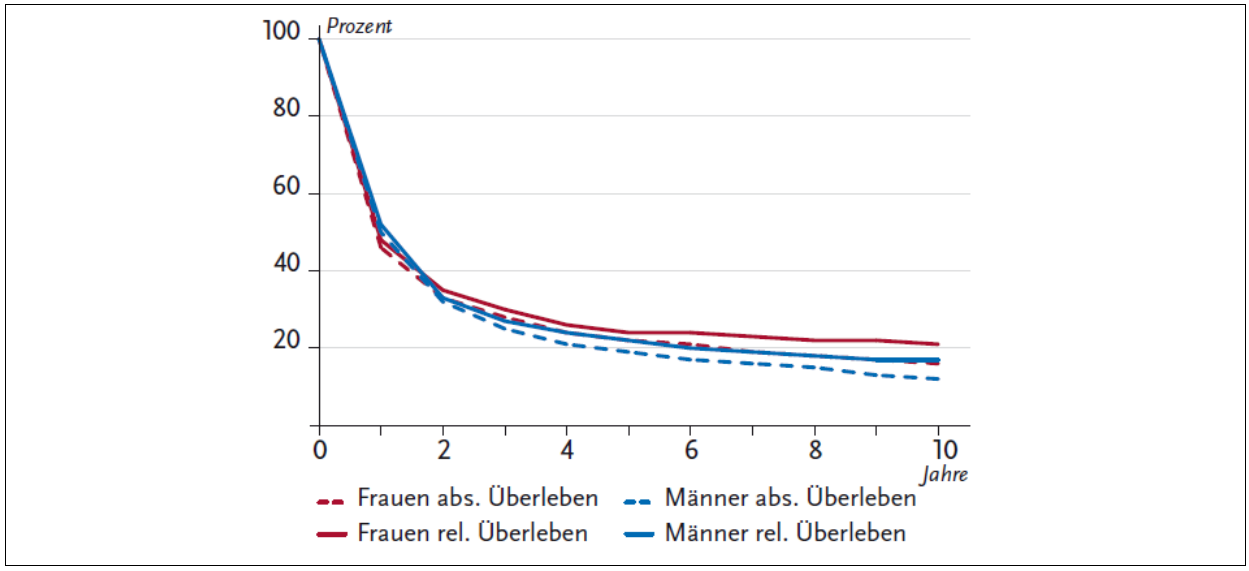

Abbildung 3-6: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15), nach Geschlecht, in Deutschland 2015–2016
Quelle: (3)

Prävalenz der Magen- und Ösophaguskarzinome in Deutschland

In Deutschland betrug die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 bei Männern 20.147 für Magenkarzinome (darunter 7.454 mit GEJC) bzw. 9.865 für Ösophaguskarzinome (darunter 5.090 mit EAC) und bei Frauen 12.645 für Magenkarzinome (darunter 2.150 mit GEJC) und 2.809 für Ösophaguskarzinome (darunter 1.028 mit EAC) (8). Die Angaben zu GEJC und EAC

beruhen auf eigenen Berechnungen basierend auf den 5-Jahres-Prävalenzen für Magen- und Ösophaguskarzinom (8) und den geschlechtsspezifischen Anteilen von GEJC an allen bösartigen Neubildungen des Magens (30) sowie von EAC an allen bösartigen Neubildungen des Ösophagus mit spezifizierter Morphologie (3).

Insgesamt ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz von 45.466 für Magen- und Ösophaguskarzinome: 32.792 für Magenkarzinome (darunter 9.604 für GEJC) und 12.674 für das Ösophaguskarzinome (darunter 6.118 für EAC).

Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an einem Magen- oder Ösophaguskarzinom erkrankt waren. Eine Prognose des RKI für das Jahr 2020 liegt für die 5-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor (3).

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

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

Prognose der Inzidenz und Prävalenz der Magenkarzinome in Deutschland

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

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

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

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

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

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

Auf Basis dieser Gleichungen wurden die in Tabelle 3-7 aufgeführten rohen Raten für Frauen und Männer erhalten. Hierbei stellt die lineare Extrapolation eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2026 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Hierzu wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts herangezogen (31). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz und Prävalenz der Magenkarzinome für die Jahre 2021 bis 2026

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

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (3, 8, 31)

Laut der Prognose sind leicht sinkende Zahlen jährlicher Neuerkrankungen an Magenkarzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu erwarten: Von insgesamt 14.211 zu erwartenden Neuerkrankungen im Jahr 2021 auf insgesamt 12.669 zu erwartende Neuerkrankungen im Jahr 2026. Diese leicht sinkende Inzidenz spiegelt sich in der Entwicklung der zu erwartenden Zahl lebender Personen zum Ende des angegebenen Jahres, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an einem Magenkarzinom erkrankt waren (5-Jahres-Prävalenz): Auch hier sinkt die zu erwartende Zahl der Personen von insgesamt 30.953 im Jahr 2021 auf 28.312 im Jahr 2026 (Tabelle 3-7).

Prognose der Inzidenz und Prävalenz der Ösophaguskarzinome in Deutschland

Für Männer sowie für Frauen wurden die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2005 bis 2017 und 2020 und die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2013 bis 2017 mittels linearer Regressionsgleichungen auf die Jahre 2021 bis 2026 extrapoliert. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des ZfKD ab dem Jahr 2005 bzw. 2013 verwendet (8) (Tabelle 3-6). Für die rohe Inzidenzrate wurde in die Regressionsgleichung auch die Prognose des RKI für 2020 einbezogen, für die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate lag keine Prognose vor (3). Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate bzw. die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

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

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

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

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

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

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

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2026 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Hierzu wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts herangezogen (31). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

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

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

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

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (3, 8, 31)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie	363 – 2.209	320 – 1.948

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Ableitung der Zielpopulation wurden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland, epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Klinischen Krebsregistern (KKR), Daten aus deutschen sowie internationalen Studien (nicht-interventionelle Studien [NIS], Beobachtungstudien, Kohortenstudien sowie randomisierte Phase-III-Studien (Zulassungsstudie CA209-649) verwendet.

Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Magenkarzinomen (inkl. GEJC) sowie mit Ösophaguskarzinomen wurde die Zielpopulation schrittweise entsprechend Abbildung 3-7 berechnet (32). Zuerst wurden die Anteile der Patienten für jeden Schritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten aus einem vorherigen Schritt übertragen (siehe Tabelle 3-12).

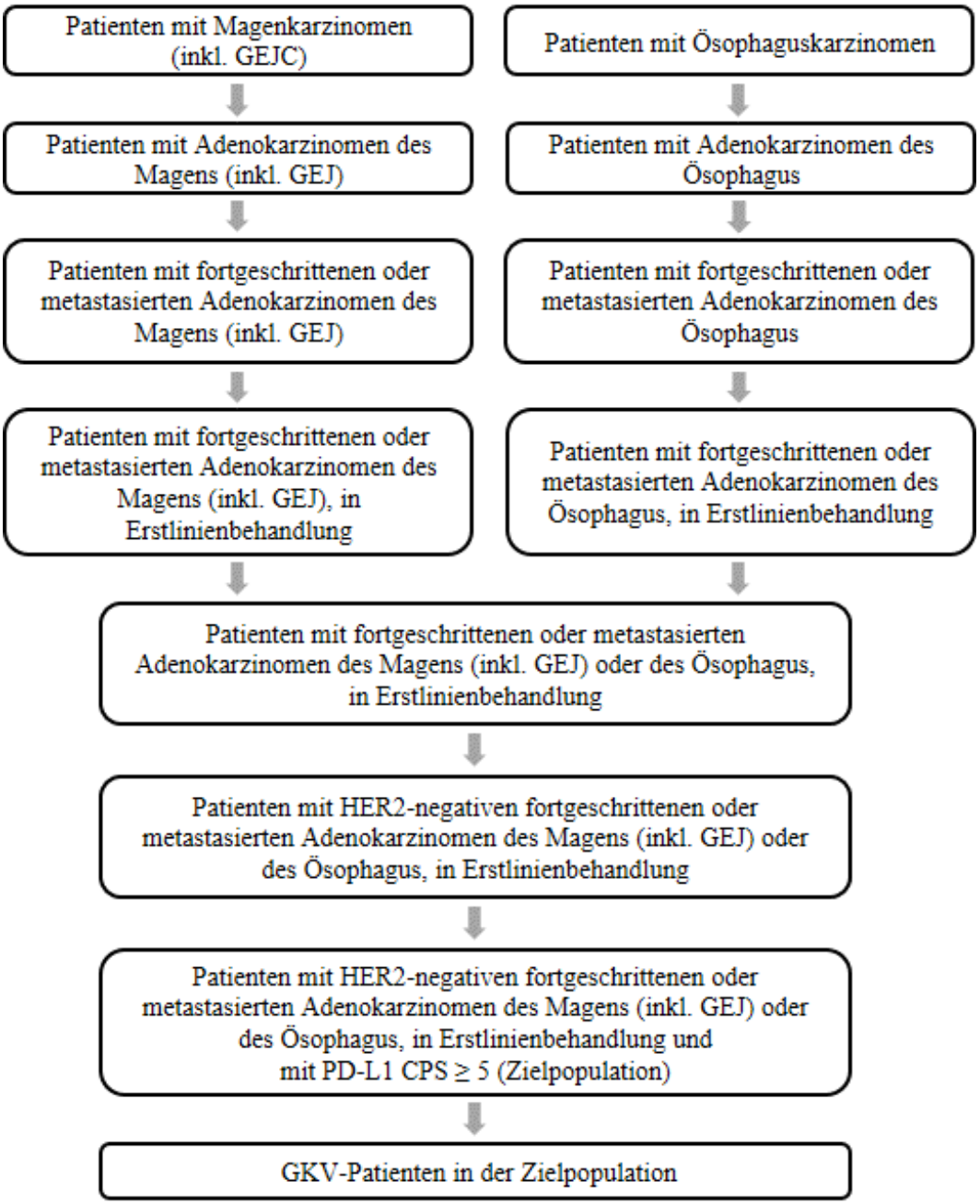

Abbildung 3-7: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation
Quelle: Eigene Darstellung

Patienten mit Magenkarzinomen (inkl. GEJC) bzw. mit Ösophaguskarzinomen

Für die Anzahl der Patienten mit Magenkarzinomen (inkl. GEJC) bzw. mit Ösophaguskarzinomen wurde die jeweilige Inzidenz des betrachteten Jahres verwendet, da es unwahrscheinlich ist, dass prävalente Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinientherapie erhalten haben (33, 34). Für die jeweilige Anzahl der Patienten wurde daher die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2021 als Ausgangswert für die Berechnung herangezogen: 14.211 Patienten mit Magenkarzinomen (inkl. GEJC) sowie 7.873 Patienten mit Ösophaguskarzinomen.

Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) bzw. des Ösophagus

Bei den Magenkarzinomen (inkl. GEJC) handelt es sich überwiegend um Adenokarzinome (30). Laut American Cancer Society sind 90 % bis 95 % der Magenkarzinome (inkl. GEJC) Adenokarzinome (35). Diese Spanne hatte der G-BA bereits bei der frühen Nutzenbewertung von Ramucirumab bei der Behandlung der fortgeschrittenen Adenokarzinome des Magens (inkl. GEJ) herangezogen (36). Daher wurde diese Spanne von 90 % bis 95 % für die weiteren Berechnungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen verwendet.

Bei den Karzinomen des Ösophagus beträgt der Anteil der Adenokarzinome laut ZfKD 48 % bei den Männern und 34 % bei den Frauen (16). Korrigiert um den Anteil von „Unspezifisch/ohne nähere Angaben“ in Höhe von jeweils 7 % ergeben sich folgende Anteile der Adenokarzinome bei den Karzinomen des Ösophagus, die für die weiteren Berechnungen herangezogen wurden: 51,6 % bei den Männern und 36,6 % bei den Frauen.

Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) bzw. des Ösophagus

Bei den Magenkarzinomen (inkl. GEJC) entsprechen die Stadien III und IV laut der Antwort der Fachgesellschaften im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA der Definition fortgeschritten oder metastasiert (5). Gemäß RKI entfielen in den Jahre 2015-2016 bei Erstdiagnose von Magenkarzinomen (inkl. GEJC) bei den Männern 61 % und bei den Frauen 60 % auf die Stadien III und IV (3). Diese Anteile wurden für die weiteren Berechnungen herangezogen (siehe Tabelle 3-10).

Bei den Ösophaguskarzinomen wird laut RKI nur jeder dritte Tumor in einem noch frühen Stadium (I/II) diagnostiziert (3). Somit entsprechen die Stadien III und IV bei Ösophaguskarzinomen der Definition fortgeschritten oder metastasiert. Gemäß RKI entfielen in den Jahren 2015-2016 bei Erstdiagnose von Ösophaguskarzinomen bei den Männern 69 % und bei den Frauen 68 % auf die Stadien III und IV (3). Diese Anteile wurden jeweils als Minimum der Spanne für die weiteren Berechnungen herangezogen (siehe Tabelle 3-10). Die Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) zur Versorgungssituation bei Magen- und Ösophaguskarzinomen ist die umfassendste Auswertung deutscher KKR mit Daten von 33 KKR aus zehn Bundesländern der Diagnosejahre 2000-2018 und erlaubt die Ermittlung des Anteils von fortgeschrittenen oder metastasierten (Stadien III und IV) Adenokarzinomen des Ösophagus (37). Die graphische Auswertung der Stadienverteilung bei Erstdiagnose im Jahr 2018 ergab einen Anteil für die Stadien III und IV von 79,5 % bei Männern wie bei Frauen. Diese Anteile wurden jeweils als Maximum der Spanne für die weiteren Berechnungen herangezogen (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen

Referenz	Art der Datenerhebung	Population	Anteil fortgeschritten oder metastasiert (%)
Adenokarzinome des Magens inkl. GEJ			
RKI 2019	Registeranalyse 2015-2016 (Deutschland)	Magenkarzinome inkl. GEJC	Männer: 61 % Frauen: 60 %
Adenokarzinome des Ösophagus			
RKI 2019	Registeranalyse 2015-2016 (Deutschland)	Ösophaguskarzinome	Männer: 69 % Frauen: 68 %
ADT 2020	Registeranalyse 2018 (Deutschland, 2000-2018)	Adenokarzinome des Ösophagus	Männer: 79,5 % Frauen: 79,5 %
			Spanne (Min – Max) Männer: 69 % – 79,5 % Frauen: 68 % – 79,5 %

ADT = Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; GEJ = gastroösophagealer Übergang; GEJC = Karzinome des gastroösophagealen Übergangs; Max = Maximum; Min = Minimum; RKI = Robert-Koch-Institut

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (3, 37)

Bei fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen sowohl des Magens inkl. GEJ als auch des Ösophagus wurden ausschließlich inzidente Patienten des Referenzjahres 2021 betrachtet und für die Schätzung der Zielpopulation herangezogen. Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Referenzjahr in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, wurden nicht berücksichtigt. Diese Vorgehensweise steht im Einklang mit der Spruchpraxis des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet (33, 36).

Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) bzw. des Ösophagus und in Erstlinienbehandlung

Für die Ermittlung des Anteils der jeweiligen Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen, die eine systemische Erstlinienbehandlung erhalten, an Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen liegt als Quelle die ADT-Registeranalyse zur Versorgungssituation bei Magen- und Ösophaguskarzinomen vor (37). Diese Quelle erlaubt die Ermittlung des jeweiligen Anteils getrennt nach Magenkarzinomen exkl. GEJC, GEJC sowie Adenokarzinomen des Ösophagus, jedoch ohne Unterscheidung nach Männern und Frauen (37).

Laut ZfKD entfielen im Diagnosezeitraum 2015-2016 von den bösartigen Neubildungen des Magens 37 % auf den gastroösophagealen Übergang (GEJ) bei den Männern und 17 % bei den Frauen (30). Diese Anteile der Lokalisation wurden für die weiteren Berechnungen herangezogen (siehe Tabelle 3-12).

In der Registeranalyse wird bei der Behandlung des fortgeschrittenen Tumorleidens unterschieden nach folgenden Kategorien: „Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“, „palliative Chemotherapie oder Radiotherapie“, „palliative Operation + Chemotherapie oder Radiotherapie“, „definitive Radiochemotherapie“, „kurative Operation + Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“, „kurative Operation + adjuvante Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“, „kurative Operation + neoadjuvante Radiochemotherapie“ sowie „kurative Operation + perioperative Chemotherapie“ (37).

Bei der graphischen Auswertung der Behandlung des fortgeschrittenen Tumorleidens im Jahr 2018 wurde bei den betrachteten Tumorentitäten grundsätzlich folgende Vorgehensweise zur Ermittlung einer Spanne des Anteils der Patienten mit systemischer Erstlinienbehandlung gewählt:

- Als Minimum wurde der Anteil der dezidiert als palliativ bezeichneten Kategorien „palliative Chemotherapie oder Radiotherapie“ und „palliative Operation + Chemotherapie oder Radiotherapie“ an allen Behandlungen, korrigiert um den Anteil der Kategorie „Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“, herangezogen.

- Als Maximum wurde zusätzlich zum Minimum noch die Kategorie „Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“ berücksichtigt. Somit wurde der Anteil dieser drei Kategorien („palliative Chemotherapie oder Radiotherapie“, „palliative Operation + Chemotherapie oder Radiotherapie“ und „Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“) an allen Behandlungen herangezogen.

Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen wurden folgende Spannen für den Anteil der Patienten ermittelt, die eine systemische Erstlinienbehandlung erhalten:

- Adenokarzinome des Magens exkl. GEJ: 13 % – 57,5 %

- Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (GEJ): 7,7 % – 59,3 %

- Adenokarzinome des Ösophagus: 8,7 % – 66,9 %.

Die oben beschriebenen Spannen wurden für die weiteren Berechnungen herangezogen (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen in Erstlinienbehandlung

Referenz	Art der Datenerhebung	Population	Anteil Erstlinienbehandlung (Spanne, %)
Adenokarzinome des Magens exkl. GEJ			
ADT 2020	Registeranalyse 2018 (Deutschland, 2000-2018)	Magenkarzinome exkl. GEJC	Männer: 13 % – 57,5 % Frauen: 13 % – 57,5 %
Adenokarzinome des GEJ			
ADT 2020	Registeranalyse 2018 (Deutschland, 2000-2018)	GEJC	Männer: 7,7 % – 59,3 % Frauen: 7,7 % – 59,3 %
Adenokarzinome des Ösophagus			
ADT 2020	Registeranalyse 2018 (Deutschland, 2000-2018)	Adenokarzinome des Ösophagus	Männer: 8,7 % – 66,9 % Frauen: 8,7 % – 66,9 %
ADT = Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; GEJ = gastroösophagealer Übergang; GEJC = Karzinome des gastroösophagealen Übergangs			

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (37)

Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung

Die Ermittlung des Anteils der Patienten mit HER2-negativen Tumoren wurde ohne Differenzierung nach Lokalisation des Primärtumors und Geschlecht der Patienten vorgenommen (siehe Tabelle 3-12). Hierzu wurden die Ergebnisse einer niederlandeweiten populationsbasierten Kohortenstudie auf Basis des niederländischen Krebs- und Pathologie-Registers mit 735 Patienten der Diagnosejahre 2015 und 2016 mit metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus herangezogen (17). So zeigte die Analyse der Testung des HER2-Status dieser Patienten in der alltäglichen medizinischen Versorgung, dass bei 20,1 % der Patienten nicht auf den HER2-Status getestet wurde (148 Patienten), bei 10,5 % der Patienten trotz Test der HER2-Status unbekannt war (77 Patienten), bei 16,1 % der Patienten der Test den Status HER2-positiv ergab (118 Patienten) und bei 53,3 % der Patienten das Testergebnis HER2-negativ war (392 Patienten) (17). Die Ergebnisse der Registerstudie aus den Niederlanden sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Denn in den Niederlanden, einem westeuropäischen Industrieland, ist der Standard der medizinischen Versorgung vergleichbar mit Deutschland. So zeigt der Vergleich mit einer Beobachtungsstudie zur Testung des HER2-Status bei 2.761 Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) in der alltäglichen klinischen Versorgung der Diagnosejahre 2013 bis 2015 in Deutschland, dass bei 24,8 % der Patienten nicht auf den HER2-Status getestet wurde (684 von 2.761 Patienten), bei 1,6 % der Patienten trotz Test der HER2-Status unklar war (44 Patienten) und bei 16,4 % der Patienten der Test den Status HER2-positiv ergab (22,3% der 2.033 Patienten mit bekanntem HER2-Status entspricht 16,4 % der 2.761 betrachteten Patienten) (38). Jedoch waren in der Beobachtungsstudie aus Deutschland keine Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus eingeschlossen (38), und es konnten keine deutschen Daten zu diesen Patienten unter Berücksichtigung von nicht getesteten

Patienten identifiziert werden. Somit konnten die Ergebnisse der Studie aus Deutschland zur HER2-Positivität bzw. HER2-Negativität der eingeschlossenen Patienten (38) nicht auf die vorliegende Population der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus übertragen werden. Daher wurde der Anteil an Patienten mit HER2-negativen Tumoren von 53,3 % aus der niederländischen Registerstudie für die weiteren Berechnungen herangezogen (siehe Tabelle 3-12).

Andere Quellen zum HER2-Status von Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) bzw. des Ösophagus, die sich in Erstlinienbehandlung befinden, beziehen sich durchweg auf getestete Patienten mit bekanntem HER2-Status (39-41) und repräsentieren insofern nicht die Bedingungen der alltäglichen medizinischen Versorgung dieser Patienten. Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) zeigen die Ergebnisse der globalen randomisierten Phase-III-Studie ToGA einen Anteil der Patienten mit HER2-positiven Tumoren von 22,1 % (41); der Review von Abrahao-Machado et al. nennt einen Anteil der Patienten mit HER2-positiven Tumoren von 17,9 % (39). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Ösophagus ergab die Meta-Analyse von Gowryshankar et al. einen Anteil der Patienten mit HER2-positiven Tumoren von 21 % (95 %-KI: 14 %; 32 %) (40). Von den 510 getesteten Patienten mit bekanntem HER2-Status der Diagnosejahre 2015 und 2016 mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus in der niederländischen Registerstudie zeigte sich ein Anteil der Patienten mit HER2-positiven Tumoren von 23,1 % (bzw. mit HER2-negativen Tumoren von 76,9 %) (17). Diese Werte korrespondieren gut mit denjenigen aus den oben genannten anderen Quellen (39-41). Dennoch wurde der Anteil der Patienten mit HER2-positiven Tumoren bezogen auf getestete Patienten mit bekanntem HER2-Status nicht für die weiteren Berechnungen herangezogen. Denn es ist nicht davon auszugehen, dass unter Bedingungen der alltäglichen klinischen Versorgung der HER2-Status aller Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus erhoben wird und der Status auch bekannt ist, wie die Registerstudie aus den Niederlanden (17) und die Beobachtungsstudie aus Deutschland (38) zeigen. Vielmehr wurde der Anteil mit HER2-negativen Tumoren von 53,3 % herangezogen, und zwar bezogen auf alle Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus: Nicht getestet, getestet, aber Status unbekannt, getestet und Status positiv, getestet und Status negativ (siehe Tabelle 3-12).

Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung und mit PD-L1 CPS ≥ 5 (Zielpopulation)

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit einem Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score (PD-L1 CPS) ≥ 5 an den Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus, die sich in Erstlinienbehandlung befinden, wurde die Zulassungsstudie CA209-649 des pharmazeutischen Unternehmers (42) herangezogen.

Von den randomisierten 1.561 Patienten mit quantifizierbarem PD-L1 CPS zu Studienbeginn wiesen 955 Patienten einen PD-L1 CPS ≥ 5 auf (42). Das entspricht einem Anteil von 61,2 %, der für die weiteren Berechnungen herangezogen wurde (siehe Tabelle 3-12).

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 88,2 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 73.318.711 GKV-Versicherten am 01.07.2021 laut Mitgliederstatistik KM6 vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (43) und den Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.06.2021 (83.129.285) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (44).

Ableitung der Zielpopulation

Die Zielpopulation wurde ausgehend von der jeweiligen Anzahl der Patienten mit Magenkarzinomen (inkl. GEJC) oder mit Ösophaguskarzinomen und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Schritte abgeleitet (siehe Tabelle 3-12). Die GKV-Zielpopulation für Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie wurde auf 320 bis 1.948 Patienten geschätzt.

Tabelle 3-12: Ableitung der Zielpopulation

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
1	Patienten mit Magenkarzinomen (inkl. GEJC)	14.211	14.211			n.a.
1a	Männer	8.957	8.957			
1b	Frauen	5.254	5.254			
2	Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ)	12.790	13.500			
2a	Männer	8.061	8.509	90 %	95 %	1a
2b	Frauen	4.729	4.991	90 %	95 %	1b
3	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adeno-karzinomen des Magens (inkl. GEJ)	7.755	8.185			
3a	Männer	4.917	5.191	61 %	61 %	2a
3b	Frauen	2.837	2.995	60 %	60 %	2b
4.1	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adeno-karzinomen des Magens (exkl. GEJ)	5.453	5.756			
4.1a	Männer	3.098	3.270	63 %	63 %	3a
4.1b	Frauen	2.355	2.486	83 %	83 %	3b

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
5.1	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (exkl. GEJ), in Erstlinienbehandlung	709	3.310	13,0 %	57,5 %	4.1
4.2	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des GEJ	2.302	2.430			
4.2a	Männer	1.819	1.921	37 %	37 %	3a
4.2b	Frauen	482	509	17 %	17 %	3b
5.2	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des GEJ, in Erstlinienbehandlung	177	1.441	7,7 %	59,3 %	4.2
6	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ), in Erstlinienbehandlung	886	4.750			Summe von 5.1 und 5.2
7	Patienten mit Ösophaguskarzinomen	7.873	7.873			n.a.
7a	Männer	6.111	6.111			
7b	Frauen	1.762	1.762			
8	Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus	3.798	3.798			
8a	Männer	3.154	3.154	51,6 %	51,6 %	7a
8b	Frauen	644	644	36,6 %	36,6 %	7b
9	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Ösophagus	2.614	3.020			
9a	Männer	2.176	2.507	69 %	79,5 %	8a
9b	Frauen	438	512	68 %	79,5 %	8b
10	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung	227	2.020	8,7 %	66,9 %	9
11	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung	1.114	6.770			Summe von 6 und 10

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
12	Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung	594	3.611	53,3 %	53,3 %	11
13	Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung und mit PD-L1 CPS ≥ 5 (Zielpopulation)	363	2.209	61,2 %	61,2 %	12
14	**GKV-Patienten in der Zielpopulation**	**320**	**1.948**	88,2 %	88,2 %	13

CPS = Combined Positive Score; GEJ = gastroösophagealer Übergang; GEJC = Karzinome des gastroösophagealen Übergangs; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; Max. = Maximum; Min. = Minimum; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Tabelle 3-7, Tabelle 3-8 und (3, 16, 17, 30, 35-37, 42-44)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5) in Erstlinienbehandlung	Erheblich	320 – 1.948

CPS = Combined Positive Score; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

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

Die Anzahl Patienten in der GKV wurde wie im vorherigen Abschnitt 3.2.4 dargestellt ermittelt. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie gegenüber der ZVT liegt für das gesamte Anwendungsgebiet vor (Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

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

(www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zu Ösophagus- bzw. Magenkarzinomen recherchiert. Dabei wurden primär die beiden nationalen S3-Leitlinien und zusätzlich die Leitlinien der DGHO, NCCN und des NICE herangezogen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Recherche auf den Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Insbesondere wurde zur Erhebung der epidemiologischen Daten wurde auf die Datenbanken des RKI und des Statistischen Bundesamtes (Destatis) zugegriffen.

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

Abschnitt 3.2.4

Zusätzlich zur Vorgehensweise der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 wurden alle bisherigen frühen Nutzenbewertungen zu Magen- und Ösophaguskarzinomen gesichtet. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) über PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen.

Der Anteil der GKV-Patienten wurde der Mitgliederstatistik KM6 vom BMG und den Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland entnommen.

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

Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden dem Abschnitt 3.2.4 sowie insbesondere den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 dieses Dossiers entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021. Available from: http://www.fachinfo.de.

2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM, Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Stand: 18. September 2020 mit Aktualisierung vom 11.11.2020. 2020. Available from: https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/
3. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 2.0. Stand: August 2019. 2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-336, Nivolumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 14.01.2021; Niederschrift vom 10.05.2021; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2020-B-336 Nivolumab, Stand: Januar 2021. 2021.
6. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut. 2015;64(3):381-7.
7. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. Nature. 2017;541(7636):169-75.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 16.03.2021. 2021. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. Stand: April 2021. 2021. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom.
10. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.01. Stand: Dezember 2020. Konsultationsfassung. Stand: Februar 2021. 2021. Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/02/2021-16-12-LL_OesophagusCa_Langversion_3.01_Konsultationsfassung.pdf.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Magenkarzinom. Stand: März 2021. 2021. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom.

12. Universitätsklinikum Freiburg. Klinisches Krebsregister Kodierhilfe - Stand September 2014, Ösophagustumor. 2014. Available from: https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_oesophagustumor.pdf.
13. Tumorregister München. ICD-10 C16: Magenkarzinom, Survival. Erstellungsdatum 25.08.2021. 2021. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC16__G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Survival.pdf.
14. Tumorregister München. ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom, Survival. Erstellungsdatum 25.08.2021. 2021. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15__G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf.
15. Then EO, Lopez M, Saleem S, Gayam V, Sunkara T, Culliford A, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. World J Oncol. 2020;11(2):55-64.
16. Robert Koch Institut. Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom). Stand: 14.04.2021. 2021. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs.html.
17. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2020;23(4):579-90.
18. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016;27:v50-v7.
19. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, including eUpdates from 6 May 2019 and 4 November 2019. Annals of Oncology. 2016;27:v38-v49.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer, Version 5.2021. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 4.2021. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Oesophago-gastric cancer - Assessment and management in adults - NICE Guideline NG83 - Methods, evidence and recommendations. 2018. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493.
23. Pape M, Vissers PA, Bertwistle D, McDonald L, Van Laarhoven HW, Verhoeven RH. A nationwide population-based study comparing survival in unresectable advanced or synchronous metastatic esophageal and gastric adenocarcinoma. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2020.
24. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. New England Journal of Medicine. 2008;358(1):36-46.

25. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2011;29(30):3968-76.
26. 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.
27. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(1):141-8.
28. MSD. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021. Haar: MSD Sharp & Dohme GmbH; 2021. Available from: www.fachinfo.de.
29. European Medicines Agency. Assessment report. Keytruda; pembrolizumab; Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0097; 20.05.2021. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda.
30. Robert Koch Institut. Magenkrebs (Magenkarzinom). Stand: 14.04.2021. 2021. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_inhalt.html.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 vom 27.06.2019. 2019. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
32. Bristol-Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation; data on file. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil vom 1. Oktober 2012. 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-125/2012-07-01-D-033_Nutzenbewertung_Tegafur-Gimeracil-Oteracil.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie vom 3. Juni 2021. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf.
35. American Cancer Society. About Stomach Cancer. Last Revised: January 22, 2021. 2021. Available from: https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8838.00.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V - Ramucirumab vom 16. Juli 2015. 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf.

37. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom. 2020. Available from: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/8._boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D.
38. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P, Gaiser T, Hofheinz R, Berghauser KH, et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. Virchows Archiv: an international journal of pathology. 2019;474(5):551-60.
39. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. World J Gastroenterol. 2016;22(19):4619-25.
40. Gowryshankar A, Nagaraja V, Eslick GD. HER2 status in Barrett's esophagus & esophageal cancer: a meta analysis. Journal of gastrointestinal oncology. 2014;5(1):25-35.
41. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2015;18(3):476-84.
42. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Primary Clinical Study Report for Study CA209649, A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination with Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine versus Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer; Report Date 13.10.2020. 2020.
43. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres), Mitgliederstatistik KM6. 2021. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html.
44. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021, Bevölkerungsstand am 30.06.2021. Stand: 1. Oktober 2021. 2021. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html?view=main%5bPrint%5d.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie[1]				
Nivolumab (1)	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral	17,4	1
Nivolumab (1)		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 240 mg parenteral	26,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)[1,2]				
Pembrolizumab (2)	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 400 mg parenteral	8,7	1
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie				
Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX] (3-6)				
Capecitabin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 14 x 1.000 mg /qm KOF oral (2 x täglich)	17,4	14
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 130 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF][3] (7)				
Docetaxel	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ infusionales 5-FU		Zyklen: alle 3 Wochen 5 x 750 mg/qm KOF parenteral	17,4	5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF] (6)				
Epirubicin	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 60 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ infusionales 5-FU		kontinuierlich 1 x 200 mg/qm täglich KOF parenteral	17,4	21
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX] (6)				
Epirubicin	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 130 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Capecitabin		kontinuierlich: 625 mg/qm oral (2 x täglich)	17,4	21
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (6)				
infusionales 5-FU	EAC-Patienten-gruppe	kontinuierlich 1 x 200 mg/qm täglich KOF parenteral	17,4	21
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 130 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Epirubicin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	17,4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX] (6)				
Epirubicin	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 60 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Capecitabin		kontinuierlich: 625 mg/qm oral (2 x täglich)	17,4	21
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO] (4, 5, 8)				
infusionales 5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 2.600 mg/qm KOF parenteral	26,1	1
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 85 mg/qm KOF parenteral	26,1	1
+ Folinsäure		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 200 mg/qm KOF parenteral	26,1	1
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT] (9-11)				
infusionales 5-FU	Magenkarzinom-Patientengruppe (nur für Patienten in gutem All-gemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten) und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 2.600 mg/qm KOF parenteral	26,1	1
+ Folinsäure		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 200 mg/qm KOF parenteral	26,1	1
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 85 mg/qm KOF parenteral	26,1	1
+ Docetaxel		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	26,1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin[4] (8, 10)				
infusionales 5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: wöchentlich 1 x 2.000 mg/qm KOF parenteral für 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause	6,5	6
+ Folinsäure		Zyklen: wöchentlich 1 x 200 mg/qm KOF parenteral für 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause	6,5	6
+ Cisplatin		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral für 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause	6,5	3
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX] (4, 5, 12, 13)				
5-FU	Magen-karzinom- und EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 400 mg/qm KOF parenteral	26,1	1
+ infusionales 5-FU		Zyklen: alle 2 Wochen 2 x 1.200 mg/qm KOF parenteral	26,1	2
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 85 mg/qm KOF parenteral	26,1	1
+ Folinsäure		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 400 mg/qm KOF parenteral	26,1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
5-Fluorouracil + Cisplatin (2)				
infusionales 5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 5 x 800 mg/qm KOF parenteral	17,4	5
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 80 mg/qm KOF parenteral für 6 Zyklen	6	1
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin (14)				
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 4 Wochen 21 x 25 mg/qm KOF (angegeben als Tegafurgehalt) oral (2 x täglich)	13,0	21
+ Cisplatin		Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral für 6 Zyklen	6	1
Capecitabin + Cisplatin [XP] (4-6, 15)				
Capecitabin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 14 x 1000 mg/qm KOF oral (2 x täglich)	17,4	14
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 80 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
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.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
5-FU = 5-Fluorouracil; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; FI = Fachinformation; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm; qm = Quadratmeter; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie 1 Die Kombinationspartner von Nivolumab bzw. Pembrolizumab - die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie - werden unter der ZVT „fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie“ dargestellt. 2 Für Pembrolizumab ist die Gabe alle 6 Wochen wirtschaftlicher als die Gabe alle 3 Wochen aufgrund der Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe. 3 In der entsprechenden FI (7) wird Docetaxel für das dargestellte Regime mit der Abkürzung „T“ ausgewiesen, woraus sich für die Kombination mit Cisplatin („C“) und 5-FU („F“) „TCF“ als diesbezüglicher Regimenamen ergibt. 4 Die Wirkstoffkombination 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin wird vom G-BA für beide Krebsentitäten als ZVT benannt. Für EAC wird vom G-BA für diese Wirkstoffkombination zusätzlich das PLF-Regime namentlich genannt. Für das hier dargestellt FLP-Regime werden von Al-Batran et al. auch Publikationen über namentlich genannte PLF-Regime als Referenzen ausgewiesen (8).				

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

Vorgehensweise

Für die Magenkarzinom-Patientengruppe setzte der G-BA bestimmte fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapien als ZVT fest. Für die EAC-Patientengruppe hat der G-BA als ZVT eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ festgelegt und diesbzgl. 13 verschiedene fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapien aufgelistet (Abschnitt 3.1.1). BMS erachtet darüber hinaus auch die nach der ZVT-Festsetzung zugelassene Kombination von Pembrolizumab + einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie als eine Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes für die EAC-Patientengruppe (Abschnitt 3.1).

Alle für die Magenkarzinom-Patientengruppe als ZVT bestimmten fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapien werden auch für die EAC-Patientengruppe im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes vom G-BA aufgelistet. Eine gemeinsame Betrachtung der Krebsentitäten Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC bzgl. ihrer Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet sachgerecht (Abschnitt 3.1.2). Daher werden die für die Magenkarzinom-Patientengruppe als ZVT bestimmten fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapien gemeinsam für beide Patientengruppen dargestellt. Darüber hinaus werden darum für die Details zu den fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapien die Fachinformationen und Leitlinien für beide Krebsentitäten verwendet.

Die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie kommt in der vorliegenden Nutzenbewertung dreimal vor:

- in Kombination mit Nivolumab als Teil des zu bewertenden Arzneimittels
- allein als eigenständige ZVT-Option
- in Kombination mit Pembrolizumab als Teil dieser ZVT-Option.

Für Nivolumab und Pembrolizumab werden als Kombinationspartner jeweils die identischen Therapieregime der fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie wie bei der fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie allein als eigenständige ZVT-Option herangezogen. Dementsprechend wird die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie außer in Tabelle 3-22 nur einmal dargestellt, und zwar bei der ZVT.

Vom G-BA namentlich genannte Therapieregime werden dargestellt. Die Wirkstoffkombination 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin wird vom G-BA für beide Krebsentitäten als ZVT benannt. Für EAC wird vom G-BA für diese Wirkstoffkombination zusätzlich das PLF-Regime aufgeführt. Für das in Tabelle 3-14 dargestellte FLP-Regime werden von Al-Batran et al. auch Publikationen über namentlich genannte PLF-Regime als Referenzen ausgewiesen (8). Für Wirkstoffkombinationen ohne namentlich genannte Therapieregime wurde jeweils ein Therapieregime exemplarisch herangezogen.

Die Therapieregime wurden soweit möglich zuerst über die Fachinformationen (Abschnitte 4.2 und 5.1) abgebildet. Aus dem Abschnitt 5.1 wurden dabei nicht nur Behandlungsmodi zum Wirkstoff der jeweiligen Fachinformation entnommen, sondern auch Behandlungsmodi, welche im Rahmen deskriptiver Darstellung von Behandlungsarmen klinischer Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgeführt wurden: alle vier Epirubicin-Regime (ECF, EOX, ECX und 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin) wurden basierend auf den in der Fachinformation von Capecitabin dargestellten Behandlungsarmen einer randomisierten Phase-III-Studie beschrieben (6); die Wirkstoffkombination 5-Fluorouracil + Cisplatin wurde entsprechend der Pembrolizumab-Zulassungsstudie dargestellt (2).

Für Therapieregime, welche nicht oder nicht ausreichend basierend auf den Fachinformationen abgebildet werden konnten, wurden (zusätzlich) die aktuellen NCCN- (4, 5) und S3-Leitlinien (10, 11) sowie eine der bzw. die in den Leitlinien entsprechend referenzierte Quelle herangezogen. Für das FOLFOX-Regime wurde zusätzlich noch der clinicaltrials.gov-Eintrag der Southwest Oncology Group (12) verwendet. In der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie finden sich keine Anwendungsgebiet-bezogenen Angaben (16).

Für Pembrolizumab ist die Gabe alle 6 Wochen wirtschaftlicher als die Gabe alle 3 Wochen aufgrund der Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe, weswegen die 6-wöchige Gabe hierfür herangezogen wird.

Behandlungsmodus

Tabelle 3-14 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi der zu bewertenden Kombinationstherapie Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie und den zweckmäßigen Vergleichstherapien fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie allein oder in Kombination mit Pembrolizumab aus.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden basierend auf den in Tabelle 3-14aufgeführten Quellen dargestellt. Für die Berechnungen der Nivolumab + Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapien sowie für die ZVT wird basierend auf den herangezogenen Quellen davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt (17), auch wenn diese tatsächlich patientenindividuell unterschiedlich ist. Die Behandlungsdauer von Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet kann bis zu 24 Monaten betragen, sodass sich die Angaben maximal auf das gesamte 1. und 2. Behandlungsjahr beziehen, wobei die Behandlung in den beiden Behandlungsjahren identisch sind (1). Auch für ECF und 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin wurde die Behandlungsdauer zur Vergleichbarkeit aller vier Epirubicin-Regime auf ein Jahr standardisiert. Alle vier Epirubicin-Regime (ECF, EOX, ECX und 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin) wurden basierend auf den in der Fachinformation von Capecitabin dargestellten Behandlungsarmen einer randomisierten Phase-III-Studie beschrieben und für die entsprechenden Kombinationstherapien mit Capecitabin wird in der Fachinformation keine maximale Dauer der Behandlung angegeben (6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie			
Nivolumab	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral	17,4
Nivolumab		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 240 mg parenteral	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)			
Pembrolizumab	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 400 mg parenteral	8,7
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie			
Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX]			
Capecitabin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 14 x 1.000 mg /qm KOF oral (2 x täglich)	243,6
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 130 mg/qm KOF parenteral	17,4
Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]			
Docetaxel	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ infusionales 5-FU		Zyklen: alle 3 Wochen 5 x 750 mg/qm KOF parenteral	87,0
Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]			
Epirubicin	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 60 mg/qm KOF parenteral	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
+ infusionales 5-FU		kontinuierlich 1 x 200 mg/qm täglich KOF parenteral	365
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]			
Epirubicin	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 130 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Capecitabin		kontinuierlich: 625 mg/qm oral (2 x täglich)	365
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin			
infusionales 5-FU	EAC-Patienten-gruppe	kontinuierlich 1 x 200 mg/qm täglich KOF parenteral	365
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 130 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Epirubicin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	17,4
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]			
Epirubicin	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 60 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Capecitabin		kontinuierlich: 625 mg/qm oral (2 x täglich)	365
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO]			
infusionales 5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 2.600 mg/qm KOF parenteral	26,1
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 85 mg/qm KOF parenteral	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
+ Folinsäure		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 200 mg/qm KOF parenteral	26,1
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT]			
infusionales 5-FU	Magenkarzinom-Patientengruppe (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten) und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 2.600 mg/qm KOF parenteral	26,1
+ Folinsäure		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 200 mg/qm KOF parenteral	26,1
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 85 mg/qm KOF parenteral	26,1
+ Docetaxel		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral	26,1
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin			
infusionales 5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: wöchentlich 1 x 2.000 mg/qm KOF parenteral für 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause	39,0
+ Folinsäure		Zyklen: wöchentlich 1 x 200 mg/qm KOF parenteral für 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause	39,0
+ Cisplatin		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 50 mg/qm KOF parenteral für 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause	19,5
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX]			
5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 400 mg/qm KOF parenteral	26,1
+ infusionales 5-FU		Zyklen: alle 2 Wochen 2 x 1.200 mg/qm KOF parenteral	52,2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
+ Oxaliplatin		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 85 mg/qm KOF parenteral	26,1
+ Folinsäure		Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 400 mg/qm KOF parenteral	26,1
5-Fluorouracil + Cisplatin			
infusionales 5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 5 x 800 mg/qm KOF parenteral	87,0
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 80 mg/qm KOF parenteral für 6 Zyklen	6,0
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin			
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	EAC-Patienten-gruppe	Zyklen: alle 4 Wochen 21 x 25 mg/qm KOF (angegeben als Tegafurgehalt) oral (2 x täglich)	273,0
+ Cisplatin		Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral für 6 Zyklen	6,0
Capecitabin + Cisplatin [XP]			
Capecitabin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	Zyklen: alle 3 Wochen 14 x 1.000 mg/qm KOF oral (2 x täglich)	243,6
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 80 mg/qm KOF parenteral	17,4
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.			
5-FU = 5-Fluorouracil; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm; qm = Quadratmeter			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie				
Nivolumab	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	17,4	360 mg (dafür 4 x 40 mg OPDIVO® DFL + 2 x 100 mg OPDIVO® DFL)	6.264 mg (Nivolumab 69,6 DFL à 40 mg + 34,8 DFL à 100 mg)
Nivolumab		26,1	240 mg (dafür 1 x 40 mg OPDIVO® DFL + 2 x 100 mg OPDIVO® DFL)	6.264 mg (Nivolumab 26,1 DFL à 40 mg + 52,2 DFL à 100 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)				
Pembrolizumab	EAC-Patientengruppe	8,7	400 mg (dafür 4 x 100 mg KEYTRUDA DFL)	3.480 mg (Pembrolizumab 34,8 DFL à 100 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)**
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie				
Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX]				
Capecitabin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	243,6	2x täglich 1.800 mg(1) (1.000 mg/qm KOF; dafür 2 x 150 mg FTBL + 3 x 500 mg FTBL)	876.960 mg (Capecitabin 974,4 FTBL à 150 mg + 1.461,6 FTBL à 500 mg)
+ Oxaliplatin		17,4	250 mg (130 mg/qm KOF: entspricht 247 mg; dafür 1 x 50 mg OXALIPLATIN Accord DFL + 1 x 200 mg OXALIPLATIN Accord DFL)	4.350 mg (Oxaliplatin 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 200 mg)
Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]				
Docetaxel	EAC-Patientengruppe	17,4	160 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 2 x 80 mg Docetaxel axios DFL)	2.784 mg (Docetaxel 34,8 DFL à 80 mg)
+ Cisplatin		17,4	150 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	2.610 mg (Cisplatin 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 100 mg)
+ infusionales 5-FU		87,0	2.000 mg (750 mg/qm KOF: entspricht 1.425 mg; dafür 2 x 1.000 mg DFL)	174.000 mg (infusionales 5-FU 174 DFL à 1.000 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)**
Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]				
Epirubicin	EAC-Patientengruppe	17,4	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 100 mg RIBOEPI Ribosepharm DFL)	1.740 mg (Epirubicin 17,4 DFL à 100 mg)
+ Cisplatin		17,4	120 mg (60 mg/qm KOF: entspricht 114 mg; dafür 2 x 10 mg CISPLATIN Accord DFL + 1 x 100 mg CISPLATIN Accord DFL)	2.088 mg (Cisplatin 34,8 DFL à 10 mg + 17,4 DFL à 100 mg)
+ infusionales 5-FU		365	1.000 mg (200 mg/qm KOF: entspricht 380 mg; dafür 1 x 1.000 mg DFL)	365.000 mg (infusionales 5-FU 365 DFL à 1.000 mg)
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]				
Epirubicin	EAC-Patientengruppe	17,4	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 100 mg RIBOEPI Ribosepharm DFL)	1.740 mg (Epirubicin 17,4 DFL à 100 mg)
+ Oxaliplatin		17,4	250 mg (130 mg/qm KOF: entspricht 247 mg; dafür 1 x 50 mg OXALIPLATIN Accord DFL + 1 x 200 mg OXALIPLATIN Accord DFL)	4.350 mg (Oxaliplatin 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 200 mg)
+ Capecitabin		365	2x täglich 1.150 mg[(2)] (625 mg/qm KOF; 1 x 150 mg FTBL + 2 x 500 mg FTBL)	839.500 mg (Capecitabin 730 FTBL à 150 mg + 1.460 FTBL à 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)**
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin				
infusionales 5-FU	EAC-Patientengruppe	365	1.000 mg (200 mg/qm KOF: entspricht 380 mg; dafür 1 x 1.000 mg DFL)	365.000 mg (infusionales 5-FU 365 DFL à 1.000 mg)
+ Oxaliplatin		17,4	250 mg (130 mg/qm KOF: entspricht 247 mg; dafür 1 x 50 mg OXALIPLATIN Accord DFL + 1 x 200 mg OXALIPLATIN Accord DFL)	4.350 mg (Oxaliplatin 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 200 mg)
+ Epirubicin		17,4	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 100 mg RIBOEPI Ribosepharm DFL)	1.740 mg (Epirubicin 17,4 DFL à 100 mg)
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]				
Epirubicin	EAC-Patientengruppe	17,4	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 100 mg RIBOEPI Ribosepharm DFL)	1.740 mg (Epirubicin 17,4 DFL à 100 mg)
+ Cisplatin		17,4	120 mg (60 mg/qm KOF: entspricht 114 mg; dafür 2 x 10 mg CISPLATIN Accord DFL + 1 x 100 mg CISPLATIN Accord DFL)	2.088 mg (Cisplatin 34,8 DFL à 10 mg + 17,4 DFL à 100 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		365	2x täglich 1.150 mg[(2)] (625 mg/qm KOF; dafür 1 x 150 mg FTBL + 2 x 500 mg FTBL)	839.500 mg (Capecitabin 730 FTBL à 150 mg + 1.460 FTBL à 500 mg)
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO]				
infusionales 5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	26,1	5.000 mg (2.600 mg/qm KOF: entspricht 4940 mg; dafür 5 x 1.000 mg DFL)	130.500 mg (infusionales 5-FU 130,5 DFL à 1.000 mg)
+ Oxaliplatin		26,1	200 mg (85 mg/qm KOF: entspricht 161,5 mg; dafür 1 x 200 mg OXALIPLATIN STADA)	5.220 mg (Oxaliplatin 26,1 DFL à 200 mg)
+ Folinsäure		26,1	500 mg (200 mg/qm KOF: entspricht 380 mg; dafür 1 x 500 mg DFL)	13.050 mg (Folinsäure 26,1 DFL à 500 mg)
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT]				
infusionales 5-FU	Magenkarzinom-Patientengruppe (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten) und EAC-Patientengruppe	26,1	5.000 mg (2.600 mg/qm KOF: entspricht 4.940 mg; dafür 5 x 1.000 mg DFL)	130.500 mg (infusionales 5-FU 130,5 DFL à 1.000 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)**
+ Folinsäure		26,1	500 mg (200 mg/qm KOF: entspricht 380 mg; dafür 1 x 500 mg DFL)	13.050 mg (Folinsäure 26,1 DFL à 500 mg)
+ Oxaliplatin		26,1	200 mg (85 mg/qm KOF: entspricht 161,5 mg; dafür 1 x 200 mg OXALIPLATIN STADA)	5.220 mg (Oxaliplatin 26,1 DFL à 200 mg)
+ Docetaxel		26,1	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 20 mg DOCETAXEL axios DFL + 1 x 80 mg DOCETAXEL axios DFL)	2.610 mg (Docetaxel 26,1 DFL à 20 mg + 26,1 DFL à 80 mg)
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin				
infusionales 5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	39,0	4.000 mg (2.000 mg/qm KOF: entspricht 3.800 mg; dafür 4 x 1.000 mg DFL)	156.000 mg (infusionales 5-FU 156 DFL à 1.000 mg)
+ Folinsäure		39,0	500 mg (200 mg/qm KOF: entspricht 380 mg; dafür 1 x 500 mg DFL)	19.500 mg (Folinsäure 39 DFL à 500 mg)
+ Cisplatin		19,5	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 100 mg CISPLATIN Accord DFL)	1.950 mg (Cisplatin 19,5 DFL à 100 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)**
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX]				
5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	26,1	1.000 mg (400 mg/qm KOF: entspricht 760 mg; dafür 1 x 1.000 mg DFL)	26.100 mg (infusionales 5-FU 26,1 DFL à 1.000 mg)
+ infusionales 5-FU		52,2	3.000 mg (1.200 mg/qm KOF: entspricht 2.280 mg; dafür 3 x 1.000 mg DFL)	156.600 mg (infusionales 5-FU 156,6 DFL à 1.000 mg)
+ Oxaliplatin		26,1	200 mg (85 mg/qm KOF: entspricht 161,5 mg; dafür 1 x 200 mg OXALIPLATIN STADA)	5.220 mg (Oxaliplatin 26,1 DFL à 200 mg)
+ Folinsäure		26,1	800 mg (400 mg/qm KOF: entspricht 760 mg; dafür 1 x 800 mg DFL)	20.880 mg (Folinsäure 26,1 DFL à 800 mg)
5-Fluorouracil + Cisplatin				
infusionales 5-FU	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	87,0	2.000 mg (800 mg/qm KOF: entspricht 1.520 mg; dafür 2 x 1.000 mg DFL)	174.000 mg (infusionales 5-FU 174 DFL à 1.000 mg)
+ Cisplatin		6,0	160 mg (80 mg/qm KOF: entspricht 152 mg; dafür 1 x 10 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	960 mg (Cisplatin 6 DFL à 10 mg + 6 DFL à 50 mg + 6 DFL à 100 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)**
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin				
S-1 (Tegafur/Gimeracil/ Oteracil)	EAC-Patientengruppe	273,0	angegeben als Tegafurgehalt: 2x täglich 50 mg(3) (25 mg/qm KOF pro Gabe: dafür 2 x 15 mg TEYSUNO KAPS + 1 x 20 mg TEYSUNO KAPS)	27.300 mg (angegeben als Tegafurgehalt) (Tegafur 1.092 KAPS à 15 mg + 546 KAPS à 20 mg)
+ Cisplatin		6,0	150 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	900 mg (+ Cisplatin 6 DFL à 50 mg + 6 DFL à 100 mg)
Capecitabin + Cisplatin [XP]				
Capecitabin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	243,6	2x täglich 1.800 mg(1) (1.000 mg/qm KOF; dafür 2 x 150 mg FTBL + 3 x 500 mg FTBL)	876.960 mg (Capecitabin 974,4 FTBL à 150 mg + 1.461,6 FTBL à 500 mg)
+ Cisplatin		17,4	160 mg (80 mg/qm KOF: entspricht 152 mg; dafür 1 x 10 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	2.784 mg (+ Cisplatin 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 100 mg + 17,4 DFL à 10 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
5-FU = 5-Fluorouracil; DFL = Durchstechflasche; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; FTBL = Filmtablette; KAPS = Kapsel; KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm; qm = Quadratmeter (1) Capecitabin wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation in der für die Standarddosis 1.000 mg/qm angegebenen Dosis pro Einnahme (mg) für KOF 1,79 –1,92 von 1.800 mg eingesetzt. Dies entspricht 2 Tabletten zu 150 mg plus 3 Tabletten zu 500 mg (6) pro Gabe. Je Behandlungstag sind 4 Tabletten zu 150 mg plus 6 Tabletten zu 500 mg einzusetzen. (2) Capecitabin wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation in der für die Standarddosis 625 mg/qm angegebenen Dosis pro Einnahme (mg) für KOF 1,79 –1,92 von 1.150 mg eingesetzt. Dies entspricht 1 Tablette zu 150 mg plus 2 Tabletten zu 500mg (6) pro Gabe. Je Behandlungstag sind 2 Tabletten zu 150 mg plus 4 Tabletten zu 500 mg einzusetzen. (3) S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation in der für die Standarddosis 25 mg/qm angegebenen Dosis (angegeben als Tegafurgehalt) pro Einnahme (mg) für KOF 1,90 –2,09 von 50 mg pro Gabe eingesetzt. Dies entspricht 2 Tabletten zu 15 mg plus 1 Tablette zu 20 mg (14) pro Gabe. Je Behandlungstag sind 4 Tabletten zu 15 mg plus 2 Tabletten zu 20 mg einzusetzen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den in Tabelle 3-14 aufgeführten Quellen und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Für Capecitabin, 5-FU und Folinsäure wurden die Festbeträge zu Grunde gelegt (18). 5-FU und Folinsäure wurden basierend auf der Vorgehensweise des G-BA bei vergleichbaren Therapieregimen in den aktuellen frühen Nutzenbewertungen von Encorafenib und Pembrolizumab im verwandten Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom berechnet und dementsprechend auch die vom G-BA hierfür verwendeten Packungen herangezogen – 5 Durchstechflaschen (DFL) zu 1.000 mg für 5-FU und 10 DFL zu 500 mg bzw. 5 DFL zu 800 mg für Folinsäure (19, 20). Des Weiteren wurde gemäß Spruchpraxis bei der mehrtägigen Gabe von 5-FU pro Zyklus der Verbrauch pro Behandlungstag für die Berechnungen herangezogen (19-21). Für die Berechnung der übrigen Chemotherapien (Infusionslösungen) wurden ausschließlich Packungen verwendet, die jeweils 1 DFL des entsprechenden Wirkstoffs in der jeweiligen Wirkstärke enthalten (22).

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (23). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 77,0 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois (24) die durchschnittliche Körperoberfläche mit 1,90 m^2 berechnet:

$$\text{Körperoberfläche} = \text{Körpergewicht}^{0,425} * \text{Körpergröße}^{0,725} * 71,84$$

Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen. Demnach ist auch für die Körperoberfläche keine Differenzierung vorzunehmen.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (25).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation von OPDIVO® alle 3 Wochen in der Dosis von 360 mg oder alle 2 Wochen in der Dosis von 240 mg infundiert (1). Je Behandlungstag sind 4 DFL zu 40 mg plus 2 DFL zu 100 mg (alle 3 Wochen) bzw. 1 DFL zu 40 mg plus 2 DFL zu 100 mg (alle 2 Wochen) einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 69,6 DFL zu 40 mg plus 34,8 DFL zu 100 mg bzw. 26,1 DFL zu 40 mg plus 52,2 DFL zu 100 mg (entspricht jeweils 6.264 mg Nivolumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pembrolizumab

Pembrolizumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 6 Wochen in der Dosis von 400 mg eingesetzt (2). Je Behandlungstag sind 4 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 34,8 DFL zu 100 mg (entspricht 3.480 mg Pembrolizumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie

Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX]

Für das Regime XELOX werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quellen (3-6) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Capecitabin

Capecitabin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen 14-mal in einer Dosierung von 1.000 mg/qm KOF 2 x täglich eingesetzt.

Capecitabin wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation in der für die Standarddosis 1.000 mg/qm angegebenen Dosis pro Einnahme (mg) für KOF 1,79 - 1,92 von 1.800 mg eingesetzt. Dies entspricht 2 Tabletten zu 150 mg plus 3 Tabletten zu 500 mg (6) pro Gabe. Je Behandlungstag sind 4 Tabletten zu 150 mg plus 6 Tabletten zu 500 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 974,4 Tabletten zu 150 mg plus 1.461,6 Tabletten zu 500 mg (entspricht 876.960 mg Capecitabin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Oxaliplatin

Oxaliplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 130 mg/qm KOF (entspricht 247 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 1 DFL zu 50 mg plus 1 DFL zu 200 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 DFL zu 50 mg plus 17,4 DFL zu 200 mg (entspricht 4.350 mg Oxaliplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]

Für das Regime DCF werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quelle (7) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel

Docetaxel wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/qm KOF (entspricht 142,5 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 2 DFL zu 80 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 34,8 DFL zu 80 mg (entspricht 2.784 mg Docetaxel pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/qm KOF (entspricht 142,5 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 1 DFL zu 50 mg plus 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 DFL zu 50 mg plus 17,4 DFL zu 100 mg (entspricht 2.610 mg Cisplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von infusionalem 5-FU

Infusionales 5-FU wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen 5-mal in einer Dosierung von 750 mg/qm KOF (entspricht 1.425 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 2 DFL zu 1.000 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 174 DFL zu 1.000 mg (entspricht 174.000 mg infusionales 5-FU pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]

Für das Regime ECF werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quelle (6) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Epirubicin

Epirubicin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 50 mg/qm KOF (entspricht 95 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 DFL zu 100 mg (entspricht 1.740 mg Epirubicin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 60 mg/qm KOF (entspricht 114 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 2 DFL zu 10 mg plus 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 34,8 DFL zu 10 mg plus 17,4 DFL zu 100 mg (entspricht 2.088 mg Cisplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von infusionalem 5-FU

Infusionales 5-FU wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie kontinuierlich in einer Dosierung von 200 mg/qm KOF (entspricht 380 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 1.000 mg einzusetzen

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 365 DFL zu 1.000 mg (entspricht 365.000 mg infusionales 5-FU pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]

Für das Regime EOX werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quelle (6) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Epirubicin

Epirubicin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 50 mg/qm KOF (entspricht 95 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 DFL zu 100 mg (entspricht 1.740 mg Epirubicin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Oxaliplatin

Oxaliplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 130 mg/qm KOF (entspricht 247 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 1 DFL zu 50 mg plus 1 DFL zu 200 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 DFL zu 50 mg plus 17,4 DFL zu 200 mg (entspricht 4.350 mg Oxaliplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Capecitabin

Capecitabin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie kontinuierlich in einer Dosierung von 625 mg/qm KOF 2 x täglich eingesetzt.

Capecitabin wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation in der für die Standarddosis 625 mg/qm angegebenen Dosis pro Einnahme (mg) für KOF 1,79 - 1,92 von 1.150 mg eingesetzt. Dies entspricht 1 Tablette zu 150 mg plus 2 Tabletten zu 500 mg (6) pro Gabe. Je Behandlungstag sind 2 Tabletten zu 150 mg plus 4 Tabletten zu 500 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 730 Tabletten zu 150 mg plus 1460 Tabletten zu 500 mg (entspricht 839.500 mg Capecitabin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin

Für die Kombinationstherapie 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quelle (6) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von infusionalem 5-FU

Infusionales 5-FU wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie kontinuierlich in einer Dosierung von 200 mg/qm KOF (entspricht 380 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 1.000 mg einzusetzen

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 365 DFL zu 1.000 mg (entspricht 365.000 mg infusionales 5-FU pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Oxaliplatin

Oxaliplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 130 mg/qm KOF (entspricht 247 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 1 DFL zu 50 mg plus 1 DFL zu 200 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 DFL zu 50 mg plus 17,4 DFL zu 200 mg (entspricht 4.350 mg Oxaliplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Epirubicin

Epirubicin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 50 mg/qm KOF (entspricht 95 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 DFL zu 100 mg (entspricht 1.740 mg Epirubicin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]

Für das Regime ECX werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quelle (6) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Epirubicin

Epirubicin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 50 mg/qm KOF (entspricht 95 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 DFL zu 100 mg (entspricht 1.740 mg Epirubicin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 60 mg/qm KOF (entspricht 114 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 2 DFL zu 10 mg plus 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 34,8 DFL zu 10 mg plus 17,4 DFL zu 100 mg (entspricht 2.088 mg Cisplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Capecitabin

Capecitabin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie kontinuierlich in einer Dosierung von 625 mg/qm KOF 2 x täglich eingesetzt.

Capecitabin wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation in der für die Standarddosis 625 mg/qm angegebenen Dosis pro Einnahme (mg) für KOF 1,79 - 1,92 von 1.150 mg eingesetzt. Dies entspricht 1 Tablette zu 150 mg plus 2 Tabletten zu 500mg (6) pro Gabe. Je Behandlungstag sind 2 Tabletten zu 150 mg plus 4 Tabletten zu 500 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 730 Tabletten zu 150 mg plus 1460 Tabletten zu 500 mg (entspricht 839.500 mg Capecitabin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO]

Für das Regime FLO werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quellen (4, 5, 8) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von 5-FU

5-FU wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung 2.600 mg/qm KOF (entspricht 4.940 mg) eingesetzt. Hierfür sind 5 DFL zu 1.000 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 130,5 DFL zu 1.000 mg (entspricht 130.500 mg infusionales 5-FU pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Oxaliplatin

Oxaliplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung 85 mg/qm KOF (entspricht 161,5 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 200 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26,1 DFL zu 200 mg (entspricht 5.220 mg Oxaliplatin pro Jahr) Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Folinsäure

Folinsäure wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung von 200 mg/qm KOF (entspricht 380 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 500 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26,1 DFL zu 500 mg (entspricht 13.050 mg Folinsäure pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT)

Für das Regime FLOT werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quellen (9-11) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von infusionalem 5-FU

5-FU wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung 2.600 mg/qm KOF (entspricht 4.940 mg) eingesetzt. Hierfür sind 5 DFL zu 1.000 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 130,5 DFL zu 1.000 mg (entspricht 130.500 mg infusionales 5-FU pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Folinsäure

Folinsäure wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung von 200 mg/qm KOF (entspricht 380 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 500 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26,1 DFL zu 500 mg (entspricht 13.050 mg Folinsäure pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Oxaliplatin

Oxaliplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung 85 mg/qm KOF (entspricht 161,5 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 200 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26,1 DFL zu 200 mg (entspricht 5.220 mg Oxaliplatin pro Jahr) Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel

Docetaxel wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung von 50 mg/qm KOF (entspricht 95 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 1 DFL zu 20 mg plus 1 DFL zu 80 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26,1 DFL zu 20 mg plus 26,1 DFL zu 80 mg (entspricht 2.610 mg Docetaxel pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin

Für die Kombinationstherapie infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quellen (8, 10) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von infusionalem 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie wöchentlich (für 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause) in einer Dosierung 2.000 mg/qm KOF (entspricht 3.800 mg), eingesetzt. Hierfür sind 4 DFL zu 1.000 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 156 DFL zu 1.000 mg (entspricht 156.000 mg infusionales 5-Fluorouracil pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Folinsäure

Folinsäure wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie wöchentlich (für 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause) in einer Dosierung 200 mg/qm KOF (entspricht 380 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 500 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 39,0 DFL zu 500 mg (entspricht 19.500 mg Folinsäure pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen (für 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause) in einer Dosierung von 50 mg/qm KOF (entspricht 95 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 19,5 DFL zu 100 mg für die weiteren Berechnungen (entspricht 1.950 mg Cisplatin pro Jahr) angesetzt.

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX]

Für das Regime FOLFOX werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quellen (4, 5, 12, 13) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil:

5-Fluorouracil wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung 400 mg/qm KOF (entspricht 760 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 1.000 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26,1 DFL zu 1.000 mg (entspricht 26.100 mg 5-FU pro Jahr) Berechnungen angesetzt.

Infusionales 5-Fluorouracil:

Infusionales 5-Fluorouracil wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen 2-mal in einer Dosierung 1200 mg/qm KOF (entspricht 2.280 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 3 DFL zu 1.000 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 156,6 DFL zu 1.000 mg (entspricht 156.600 mg infusionales 5-FU pro Jahr) Berechnungen angesetzt.

Insgesamt werden als Jahresdurchschnittsverbrauch für 5-FU und infusionales 5-FU pro Patient 182,7 DFL zu 1.000 mg (entspricht 182.700 mg 5-Fluorouracil pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Oxaliplatin

Oxaliplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung 85 mg/qm KOF (entspricht 161,5 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 200 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26,1 DFL zu 200 mg (entspricht 5.220 mg Oxaliplatin pro Jahr) Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Folinsäure

Folinsäure wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 2 Wochen in einer Dosierung 400 mg/qm KOF (entspricht 760 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag ist 1 DFL zu 800 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26,1 DFL zu 800 mg (entspricht 20.880 mg Folinsäure pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

5-Fluorouracil + Cisplatin

Für die Kombinationstherapie 5-Fluorouracil + Cisplatin werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quelle (2) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen 5-mal in einer Dosierung von 800 mg/qm KOF (entspricht 1.520 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 2 DFL zu 1.000 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 174 DFL zu 1.000 mg (entspricht 174.00 mg 5-FU pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 80 mg/qm KOF (entspricht 152 mg) für 6 Zyklen eingesetzt. Je Behandlungstag sind 1 DFL zu 10 mg plus 1 DFL zu 50 mg plus 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 6 DFL zu 10 mg plus 6 DFL zu 50 mg plus 6 DFL zu 100 mg (entspricht 960 mg Cisplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin

Für die Kombinationstherapie S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quelle (14) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 4 Wochen 21-mal in einer Dosierung von 25 mg/qm KOF 2 x täglich eingesetzt.

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation in der für die Standarddosis 25 mg/qm angegebenen Dosis (angegeben als Tegafurgehalt) pro Dosis (mg) für KOF 1,90 - 2,09 von 50 mg pro Gabe eingesetzt. Dies entspricht 2 Tabletten zu 15 mg plus 1 Tablette zu 20 mg (14) pro Gabe. Je Behandlungstag sind 4 Tabletten zu 15 mg plus 2 Tabletten zu 20 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 1092 Tabletten zu 15 mg plus 546 Tabletten zu 20 mg (entspricht 27.300 mg Tegafur pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 4 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/qm KOF (entspricht 142,5 mg) für 6 Zyklen eingesetzt. Je Behandlungstag sind 1 DFL zu 50 mg plus 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 6 DFL zu 50 mg plus 6 DFL zu 100 mg (entspricht 900 mg Cisplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Capecitabin + Cisplatin [XP]

Für das Regime XP werden die Wirkstoffe entsprechend den Angaben der herangezogenen Quellen (4-6, 15) eingesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Capecitabin

Capecitabin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen 14-mal in einer Dosierung von 1.000 mg/qm KOF 2 x täglich eingesetzt.

Capecitabin wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation in der für die Standarddosis 1.000 mg/qm angegebenen Dosis pro Einnahme (mg) für KOF 1,79 - 1,92 von 1.800 mg eingesetzt. Dies entspricht 2 Tabletten zu 150 mg plus 3 Tabletten zu 500 mg (6) pro Gabe. Je Behandlungstag sind 4 Tabletten zu 150 mg plus 6 Tabletten zu 500 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 974,4 Tabletten zu 150 mg plus 1461,6 Tabletten zu 500 mg (entspricht 876.960 mg Capecitabin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend den Angaben für diese Kombinationstherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 80 mg/qm KOF (entspricht 152 mg) eingesetzt. Je Behandlungstag sind 1 DFL zu 10 mg plus 1 DFL zu 50 mg plus 1 DFL zu 100 mg plus einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 DFL zu 10 mg plus 17,4 DFL zu 50 mg plus 17,4 DFL zu 100 mg (entspricht 2.784 mg Cisplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie		
Nivolumab (OPDIVO®)	544,32 €; 40 mg; DFL	513,02 € [1,77 €[(1)]; 29,53 €[(2)]]
	1.344,24 €; 100 mg; DFL	1.268,66 € [1,77 €[(1)]; 73,81 €[(2)]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)		
Pembrolizumab (KEYTRUDA)	3.037,06 €; 100 mg; DFL	2.865,12 € [1,77 €[(1)]; 170,17 €[(2)]]
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie		
Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX]		
Capecitabin[(3)]	53,87 €; 120 x 150 mg; FTBL	48,71 € [1,77 €[(1)]; 3,39 €[(2)]]
	151,57 €; 120 x 500 mg; FTBL	138,69 € [1,77 €[(1)]; 11,11 €[(2)]]
+ Oxaliplatin (OXALIPLATIN Accord)	164,65 €; 50 mg; DFL	155,59 € [1,77 €[(1)]; 7,29 €[(2)]]
	628,02 €; 200 mg; DFL	596,97 € [1,77 €[(1)]; 29,28 €[(2)]]
Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]		
Docetaxel (Docetaxel axios)	585,00 €; 80 mg; DFL	555,99 € [1,77 €[(1)]; 27,24 €[(2)]]
+ Cisplatin (CISPLATIN Neocorp)	47,46 €; 50 mg; DFL	41,08 € [1,77 €[(1)]; 4,61 €[(2)]]
	83,86 €; 100 mg; DFL	72,87 € [1,77 €[(1)]; 9,22 €[(2)]]
5-FU[(3)]	37,18 €; 5 x 1.000 mg; DFL	33,34 € [1,77 €[(1)]; 2,07 €[(2)]]
Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]		
Epirubicin (RIBOEPI Ribosepharm)	300,57 €; 100 mg; DFL	285,06 € [1,77 €[(1)]; 13,74 €[(2)]]
+ Cisplatin (CISPLATIN Accord)	17,26 €; 10 mg; DFL	15,19 € [1,77 €[(1)]; 0,30 €[(2)]]
	76,31 €; 100 mg; DFL	71,44 € [1,77 €[(1)]; 3,10 €[(2)]]
+ 5-FU[(3)]	37,18 €; 5 x 1.000 mg; DFL	33,34 € [1,77 €[(1)]; 2,07 €[(2)]]
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]		
Epirubicin (RIBOEPI Ribosepharm)	300,57 €; 100 mg; DFL	285,06 € [1,77 €[(1)]; 13,74 €[(2)]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
+ Oxaliplatin (OXALIPLATIN Accord)	164,65 €; 50 mg; DFL	155,59 € [1,77 €(1); 7,29 €(2)]
	628,02 €; 200 mg; DFL	596,97 € [1,77 €(1); 29,28 €(2)]
+ Capecitabin(3)	53,87 €; 120 x 150 mg; FTBL	48,71 € [1,77 €(1); 3,39 €(2)]
	151,57 €; 120 x 500 mg; FTBL	138,69 € [1,77 €(1); 11,11 €(2)]
5-***Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin***		
5-FU(3)	37,18 €; 5 x 1.000 mg; DFL	33,34 € [1,77 €(1); 2,07 €(2)]
+ Oxaliplatin (OXALIPLATIN Accord)	164,65 €; 50 mg; DFL	155,59 € [1,77 €(1); 7,29 €(2)]
	628,02 €; 200 mg; DFL	596,97 € [1,77 €(1); 29,28 €(2)]
+ Epirubicin (RIBOEPI Ribosepharm)	300,57 €; 100 mg; DFL	285,06 € [1,77 €(1); 13,74 €(2)]
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]		
+ Epirubicin (RIBOEPI Ribosepharm)	300,57 €; 100 mg; DFL	285,06 € [1,77 €(1); 13,74 €(2)]
+ Cisplatin (CISPLATIN Accord)	17,26 €; 10 mg; DFL	15,19 € [1,77 €(1); 0,30 €(2)]
	76,31 €; 100 mg; DFL	71,44 € [1,77 €(1); 3,10 €(2)]
+ Capecitabin(3)	53,87 €; 120 x 150 mg; FTBL	48,71 € [1,77 €(1); 3,39 €(2)]
	151,57 €; 120 x 500 mg; FTBL	138,69 € [1,77 €(1); 11,11 €(2)]
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO]		
5-FU(3)	37,18 €; 5 x 1.000 mg; DFL	33,34 € [1,77 €(1); 2,07 €(2)]
+ Oxaliplatin (OXALIPLATIN Stada)	399,05 €; 200 mg; DFL	378,87 € [1,77 €(1); 18,41 €(2)]
+ Folinsäue(3)	1.933,89 €; 10 x 500 mg; DFL	1.779,02 € [1,77 €(1); 153,10 €(2)]
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT]		
5-FU(3)	37,18 €; 5 x 1.000 mg; DFL	33,34 € [1,77 €(1); 2,07 €(2)]
+ Folinsäure(3)	1.933,89 €; 10 x 500 mg; DFL	1.779,02 € [1,77 €(1); 153,10 €(2)]
+ Oxaliplatin (OXALIPLATIN Stada)	399,05 €; 200 mg; DFL	378,87 € [1,77 €(1); 18,41 €(2)]
+ Docetaxel (Docetaxel axios)	172,41 €; 20 mg; DFL	162,98 € [1,77 €(1); 7,66 €(2)]
	585,00 €; 80 mg; DFL	555,99 € [1,77 €(1); 27,24 €(2)]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin		
5-FU[3]	37,18 €; 5 x 1.000 mg; DFL	33,34 € [1,77 €[1]; 2,07 €[2]]
+ Folinsäure[3]	1.933,89 €; 10 x 500 mg; DFL	1.779,02 € [1,77 €[1]; 153,10 €[2]]
+ Cisplatin (CISPLATIN Accord)	76,31 €; 100 mg; DFL	71,44 € [1,77 €[1]; 3,10 €[2]]
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX]		
5-FU[3]	37,18 €; 5 x 1.000 mg; DFL	33,34 € [1,77 €[1]; 2,07 €[2]]
5-FU[3]	37,18 €; 5 x 1.000 mg; DFL	33,34 € [1,77 €[1]; 2,07 €[2]]
+ Oxaliplatin (OXALIPLATIN Stada)	399,05 €; 200 mg; DFL	378,87 € [1,77 €[1]; 18,41 €[2]]
+ Folinsäure[3]	1.498,78 €; 5 x 800 mg; DFL	1.379,34 € [1,77 €[1]; 117,67 €[2]]
5-Fluorouracil + Cisplatin		
5-FU[3]	37,18 €; 5 x 1.000 mg; DFL	33,34 € [1,77 €[1]; 2,07 €[2]]
+ Cisplatin (CISPLATIN Neocorp)	18,33 €; 10 mg; DFL	16,21 € [1,77 €[1]; 0,35 €[2]]
	47,46 €; 50 mg; DFL	41,08 € [1,77 €[1]; 4,61 €[2]]
	83,86 €; 100 mg; DFL	72,87 € [1,77 €[1]; 9,22 €[2]]
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin		
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil; angegeben als Tegafurgehalt) (TEYSUNO)	343,87 €; 84 x 15 mg; KAPS	323,67 € [1,77 €[1]; 18,43 €[2]]
	454,82 €; 84 x 20 mg; KAPS	428,48 € [1,77 €[1]; 24,57 €[2]]
+ Cisplatin (CISPLATIN Neocorp)	47,46 €; 50 mg; DFL	41,08 € [1,77 €[1]; 4,61 €[2]]
	83,86 €; 100 mg; DFL	72,87 € [1,77 €[1]; 9,22 €[2]]
Capecitabin + Cisplatin [XP]		
Capecitabin[3]	53,87 €; 120 x 150 mg; FTBL	48,71 € [1,77 €[1]; 3,39 €[2]]
	151,57 €; 120 x 500 mg; FTBL	138,69 € [1,77 €[1]; 11,11 €[2]]
+ Cisplatin (CISPLATIN Neocorp)	18,33 €; 10 mg; DFL	16,21 € [1,77 €[1]; 0,35 €[2]]
	47,46 €; 50 mg; DFL	41,08 € [1,77 €[1]; 4,61 €[2]]
	83,86 €; 100 mg; DFL	72,87 € [1,77 €[1]; 9,22 €[2]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
5-FU = 5-Fluorouracil; DFL = Durchstechflasche; FTBL = Filmtablette; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; KAPS = Kapsel (1) Rabatt nach § 130 SGB V (2) Rabatt nach § 130a SGB V (3) Festbetrag Stand Lauer-Taxe: 15.09.2021		

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

Die Angaben in Tabelle 3-17 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 15.09.2021 der Lauer-Taxe) der ausgewählten Packungen (26). Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Bei einer Kombination von mehreren Wirkstärken wurden die Handelsformen von demjenigen pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausgewählt, von dem die Kombination am günstigsten ist. Für Capecitabin, 5-FU und Folinsäure wurden die Festbeträge zu Grunde gelegt (18). 5-FU und Folinsäure wurden basierend auf der Vorgehensweise des G-BA bei vergleichbaren Therapieregimen in den aktuellen frühen Nutzenbewertungen von Encorafenib und Pembrolizumab im verwandten Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom berechnet und dementsprechend auch die vom G-BA hierfür verwendeten Packungen herangezogen – 5 DFL zu 1.000 mg für 5-FU und 10 DFL zu 500 mg bzw. 5 DFL zu 800 mg für Folinsäure (19, 20). Des Weiteren wurde gemäß Spruchpraxis bei der mehrtägigen Gabe von 5-FU pro Zyklus der Verbrauch pro Behandlungstag für die Berechnungen herangezogen (19-21). Für die Berechnung der übrigen Chemotherapien (Infusionslösungen) wurden ausschließlich Packungen verwendet, die jeweils 1 DFL des entsprechenden Wirkstoffs in der jeweiligen Wirkstärke enthalten (22). Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

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

- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der frühen Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet. Alle angegebenen Apothekenabgabepreise sind inkl. des zur Abgabe des Dossiers und Datenstands der Lauer-Taxe (15.09.2021) gültigen MwSt-Satzes von 19 %.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Apothekenabgabepreise für Nivolumab (OPDIVO®) mit den Wirkstärken 40 mg bzw. 100 mg betragen 544,32 € bzw. 1.344,24 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 513,02 € bzw. 1.268,66 €.

Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab

Der Apothekenabgabepreis für Pembrolizumab (KEYTRUDA) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 3.037,06 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 2.865,12 €.

Angaben zu den Kosten von fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie

Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX]

Angaben zu den Kosten von Capecitabin

Die Apothekenabgabepreise (Festbetrag) für Capecitabin mit den Wirkstärken 150 mg bzw. 500 mg betragen 53,87 € bzw. 151,57 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 48,71 € bzw. 138,69 €.

Angaben zu den Kosten von Oxaliplatin

Die Apothekenabgabepreise für Oxaliplatin (OXALIPLATIN Accord) mit den Wirkstärken 50 mg bzw. 200 mg betragen 164,65 € bzw. 628,02 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 155,59 € bzw. 596,97 €.

Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]

Angaben zu den Kosten von Docetaxel

Der Apothekenabgabepreis für Docetaxel (Docetaxel axios) mit der Wirkstärke 80 mg beträgt 585,00 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 555,99 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (CISPLATIN Neocorp) mit den Wirkstärken 50 mg bzw. 100 mg betragen 47,46 € bzw. 83,86 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 41,08 € bzw. 72,87 €.

Angaben zu den Kosten von 5-FU

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für 5-FU mit der Wirkstärke 1.000 mg beträgt für 5 x 1.000 mg DFL 37,18 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,34 €.

Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]

Angaben zu den Kosten von Epirubicin

Der Apothekenabgabepreis für Epirubicin (RIBOEPI Ribosepharm) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 300,57 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 285,06 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (CISPLATIN Accord) mit den Wirkstärken 10 mg bzw. 100 mg betragen 17,26 € bzw. 76,31 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 15,19 € bzw. 71,44 €.

Angaben zu den Kosten von infusionalem 5-FU

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für 5-FU mit der Wirkstärke 1.000 mg beträgt für 5 x 1.000 mg DFL 37,18 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,34 €.

Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]

Angaben zu den Kosten von Epirubicin

Der Apothekenabgabepreis für Epirubicin (RIBOEPI Ribosepharm) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 300,57 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 285,06 €.

Angaben zu den Kosten von Oxaliplatin

Die Apothekenabgabepreise für Oxaliplatin (OXALIPLATIN Accord) mit den Wirkstärken 50 mg bzw. 200 mg betragen 164,65 € bzw. 628,02 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der

gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 155,59 € bzw. 596,97 €.

Angaben zu den Kosten von Capecitabin

Die Apothekenabgabepreise (Festbetrag) für Capecitabin mit den Wirkstärken 150 mg bzw. 500 mg betragen 53,87 € bzw. 151,57 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 48,71 € bzw. 138,69 €.

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin

Angaben zu den Kosten von infusionalem 5-FU

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für 5-FU mit der Wirkstärke 1.000 mg beträgt für 5 x 1.000 mg DFL 37,18 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,34 €.

Angaben zu den Kosten von Oxaliplatin

Die Apothekenabgabepreise für Oxaliplatin (OXALIPLATIN Accord) mit den Wirkstärken 50 mg bzw. 200 mg betragen 164,65 € bzw. 628,02 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 155,59 € bzw. 596,97 €.

Angaben zu den Kosten von Epirubicin

Der Apothekenabgabepreis für Epirubicin (RIBOEPI Ribosepharm) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 300,57 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 285,06 €.

Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]

Angaben zu den Kosten von Epirubicin

Der Apothekenabgabepreis für Epirubicin (RIBOEPI Ribosepharm) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 300,57 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 285,06 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (CISPLATIN Accord) mit den Wirkstärken 10 mg bzw. 100 mg betragen 17,26 € bzw. 76,31 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 15,19 € bzw. 71,44 €.

Angaben zu den Kosten von Capecitabin

Die Apothekenabgabepreise (Festbetrag) für Capecitabin mit den Wirkstärken 150 mg bzw. 500 mg betragen 53,87 € bzw. 151,57 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 48,71 € bzw. 138,69 €.

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO]

Angaben zu den Kosten von 5-FU

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für 5-FU mit der Wirkstärke 1.000 mg beträgt für 5 x 1.000 mg DFL 37,18 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,34 €.

Angaben zu den Kosten von Oxaliplatin

Der Apothekenabgabepreis für Oxaliplatin (OXALIPLATIN Stada) mit der Wirkstärke 200 mg beträgt 399,05 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 378,87 €.

Angaben zu den Kosten von Folinsäure

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für Folinsäure mit der Wirkstärke 500 mg beträgt für 10 x 500 mg DFL 1.933,89 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 1.779,02 €.

Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT)

Angaben zu den Kosten von infusionalem 5-FU

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für 5-FU mit der Wirkstärke 1.000 mg beträgt für 5 x 1.000 mg DFL 37,18 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,34 €.

Angaben zu den Kosten von Folinsäure

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für Folinsäure mit der Wirkstärke 500 mg beträgt für 10 x 500 mg DFL 1.933,89 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 1.779,02 €.

Angaben zu den Kosten von Oxaliplatin

Der Apothekenabgabepreis für Oxaliplatin (OXALIPLATIN Stada) mit der Wirkstärke 200 mg beträgt 399,05 gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 378,87 €.

Angaben zu den Kosten von Docetaxel

Die Apothekenabgabepreise für Docetaxel (Docetaxel axios) mit den Wirkstärken 20 mg bzw. 80 mg betragen 172,41 € bzw. 585,00 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 162,98 € bzw. 555,99 €.

Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin

Angaben zu den Kosten von infusionalem 5-FU

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für 5-FU mit der Wirkstärke 1.000 mg beträgt für 5 x 1.000 mg DFL 37,18 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,34 €.

Angaben zu den Kosten von Folinsäure

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für Folinsäure mit der Wirkstärke 500 mg beträgt für 10 x 500 mg DFL 1.933,89 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 1.779,02 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Der Apothekenabgabepreis für Cisplatin (CISPLATIN Accord) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 76,31 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 71,44 €.

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX]

Angaben zu den Kosten von 5-FU

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für 5-FU mit der Wirkstärke 1.000 mg beträgt für 5 x 1.000 mg DFL 37,18 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,34 €.

Angaben zu den Kosten von infusionalem 5-FU

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für 5-FU mit der Wirkstärke 1.000 mg beträgt für 5 x 1.000 mg DFL 37,18 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,34 €.

Angaben zu den Kosten von Oxaliplatin

Der Apothekenabgabepreis für Oxaliplatin (OXALIPLATIN Stada) mit der Wirkstärke 200 mg beträgt 399,05 gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 378,87 €.

Angaben zu den Kosten von Folinsäure

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für Folinsäure mit der Wirkstärke 800 mg beträgt für 5 x 800 mg DFL 1.498,78 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 1.379,34 €.

5-Fluorouracil + Cisplatin

Angaben zu den Kosten von 5-FU

Der Apothekenabgabepreis (Festbetrag) für 5-FU mit der Wirkstärke 1.000 mg beträgt für 5 x 1.000 mg DFL 37,18 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,34 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (CISPLATIN Neocorp) mit den Wirkstärken 10 mg, 50 mg bzw. 100 mg betragen 18,33 €, 47,46 € bzw. 83,86 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 16,21 €, 41,08 € bzw. 72,87 €.

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin

Angaben zu den Kosten von S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)

Die Apothekenabgabepreise für von S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil; angegeben als Tegafurgehalt) (TEYSUNO) mit den Wirkstärken 15 mg bzw. 20 mg betragen 343,87 € bzw. 454,82 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 323,67 € bzw. 428,48 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (CISPLATIN Neocorp) mit den Wirkstärken 50 mg bzw. 100 mg betragen 47,46 € bzw. 83,86 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 41,08 € bzw. 72,87 €.

Capecitabin + Cisplatin [XP]

Angaben zu den Kosten von Capecitabin

Die Apothekenabgabepreise (Festbetrag) für Capecitabin mit den Wirkstärken 150 mg bzw. 500 mg betragen 53,87 € bzw. 151,57 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 48,71 € bzw. 138,69 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (Cisplatin NeoCorp) mit den Wirkstärken 10 mg, 50 mg bzw. 100 mg betragen 18,33 €, 47,46 € bzw. 83,86 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 16,21 €, 41,08 € bzw. 72,87 €.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Art der Leistung**	**Kosten pro Einheit in Euro**	**Anzahl pro Zyklus**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie					
Nivolumab (alle 3 Wochen)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	17,4	1.235,40 €
Nivolumab (alle 2 Wochen)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	26,1	1.853,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	8,7	617,70 €
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie					
Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX]					
Capecitabin	entfällt	-	-	-	-
+ Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Art der Leistung**	**Kosten pro Einheit in Euro**	**Anzahl pro Zyklus**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr in Euro**
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ infusionales 5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	5	87	7.047,00 €
Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ infusionales 5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	21	365	29.565,00 €
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Capecitabin	entfällt	-	-	-	-
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin					
infusionales 5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	21	365	29.565,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Art der Leistung**	**Kosten pro Einheit in Euro**	**Anzahl pro Zyklus**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr in Euro**
+ Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Capecitabin	entfällt	-	-	-	-
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO]					
infusionales 5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	26,1	2.114,10 €
+ Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	26,1	2.114,10 €
+ Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39,00 €	1	26,1	1.017,90 €
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT]					
infusionales 5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	26,1	2.114,10 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Art der Leistung**	**Kosten pro Einheit in Euro**	**Anzahl pro Zyklus**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr in Euro**
+ Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39,00 €	1	26,1	1.017,90 €
+ Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	26,1	2.114,10 €
+ Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	26,1	2.114,10 €
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin					
infusionales 5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	6	39	3.159,00 €
+ Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39,00 €	6	39	1.521,00 €
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	3	19,5	1.579,50 €
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX]					
5-FU + infusionales 5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	2	52,2	4.228,20 €
+ Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	26,1	2.114,10 €
+ Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39,00 €	1	26,1	1.017,90 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
5-Fluorouracil + Cisplatin					
infusionales 5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	5	87	7.047,00 €
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	6	486,00 €
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin					
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	entfällt	-	-	-	-
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	6	486,00 €
Capecitabin + Cisplatin [XP]					
Capecitabin	entfällt	-	-	-	-
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
5-FU = 5-Fluorouracil; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. (19-22, 27-30)).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

> „Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

> Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertige Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“ (20)

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation i.d.R. eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € bzw. 39 € (Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung) pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet (19-22, 27-31). Dabei wurde entsprechend den aktuellen frühen Nutzenbewertungen von Encorafenib und Pembrolizumab im verwandten Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom mit vergleichbaren Therapieregimen vorgegangen (32, 33). Die Zuschläge bei der mehrtägigen Gabe von 5-FU pro Zyklus wurden dabei gemäß Spruchpraxis des G-BA pro Behandlungstag erhoben (32-34).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**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**
Keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT				
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten betrachtet, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (22, 27-30, 35-37).

Für Nivolumab und Pembrolizumab entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT würden daher regelhaft die gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen bzgl. der Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie anfallen. Entsprechend den Vorgaben des G-BA für diesen Dossierabschnitt bestehen somit insgesamt keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT. Dementsprechend und entsprechend der Spruchpraxis des G-BA (38) werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT	
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie	

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

Entfällt.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT			
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie					
Nivolumab + Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX]	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	95.034,87 € Nivolumab: 79.855,56 € Capecitabin: 2.084,77 € Oxaliplatin: 13.094,54 €	entfällt	2.644,80 € Nivolumab: 1.235,40 € Capecitabin: entfällt Oxaliplatin: 1.409,40 €	97.679,67 €
Nivolumab + Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]	EAC-Patientengruppe	102.346,97 € Nivolumab: 79.855,56 € Docetaxel: 19.348,45 € Cisplatin: 1.982,73 € infusionales 5-FU: 1.160,23 €	entfällt	11.101,20 € Nivolumab: 1.235,40 € Docetaxel: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 € infusionales 5-FU: 7.047,00 €	113.448,17 €
Nivolumab + Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]	EAC-Patientengruppe	89.021,09 € Nivolumab: 79.855,56 € Epirubicin: 4.960,04 € Cisplatin: 1.771,67 € infusionales 5-FU: 2.433,82 €	entfällt	33.619,20 € Nivolumab: 1.235,40 € Epirubicin: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 € infusionales 5-FU: 29.565,00 €	122.640,29 €

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**
Nivolumab + Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]	EAC-Patientengruppe	99.893,85 € Nivolumab: 79.855,56 € Epirubicin: 4.960,04 € Oxaliplatin: 13.094,54 € Capecitabin: 1.983,71 €	entfällt	4.054,20 € Nivolumab: 1.235,40 € Epirubicin: 1.409,40 € Oxaliplatin: 1.409,40 € Capecitabin: entfällt	103.948,05 €
Nivolumab + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin	EAC-Patientengruppe	100.343,96 € Nivolumab: 79.855,56 € infusionales 5-FU: 2.433,82 € Oxaliplatin: 13.094,54 € Epirubicin: 4.960,04 €	entfällt	33.619,20 € Nivolumab: 1.235,40 € infusionales 5-FU: 29.565,00 € Oxaliplatin: 1.409,40 € Epirubicin: 1.409,40 €	133.963,16 €
Nivolumab + Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]	EAC-Patientengruppe	88.570,98 € Nivolumab: 79.855,56 € Epirubicin: 4.960,04 € Cisplatin: 1.771,67 € Capecitabin: 1.983,71 €	entfällt	4.054,20 € Nivolumab: 1.235,40 € Epirubicin: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 € Capecitabin: entfällt	92.625,18 €

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**
Nivolumab + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO]	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	95.015,80 € Nivolumab: 79.613,87 € infusionales 5-FU: 870,17 € Oxaliplatin: 9.888,51 € Folinsäure: 4.643,25 €	entfällt	7.099,20 € Nivolumab: 1.853,10 € infusionales 5-FU: 2.114,10 € Oxaliplatin: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 €	102.115,00 €
Nivolumab + Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT]	Magenkarzinom-Patientengruppe (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten) und EAC-Patientengruppe	113.780,92 € Nivolumab: 79.613,87 € infusionales 5-FU: 870,17 € Folinsäure: 4.643,25 € Oxaliplatin: 9.888,51 € Docetaxel: 18.765,12 €	entfällt	9.213,30 € Nivolumab: 1.853,10 € infusionales 5-FU: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 € Oxaliplatin: 2.114,10 € Docetaxel: 2.114,10 €	122.994,22 €
Nivolumab + Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	90.378,43 € Nivolumab: 79.613,87 € infusionales 5-FU: 1.040,21 € Folinsäure: 6.938,19 € Cisplatin: 2.786,16 €	entfällt	8.112,60 € Nivolumab: 1.853,10 € infusionales 5-FU: 3.159,00 € Folinsäure: 1.521,00 € Cisplatin: 1.579,50 €	98.491,03 €

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**
Nivolumab + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX]	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	97.920,77 € Nivolumab: 79.613,87 € 5-FU: 174,03 € infusionales 5-FU: 1.044,21 € Oxaliplatin: 9.888,51 € Folinsäure: 7.200,15 €	entfällt	9.213,30 € Nivolumab: 1.853,10 € 5-FU + infusionales 5-FU: 4.228,20 € Oxaliplatin: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 €	107.134,07 €
Nivolumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	81.796,75 € Nivolumab: 79.855,56 € infusionales 5-FU: 1.160,23 € Cisplatin: 780,96 €	entfällt	8.768,40 € Nivolumab: 1.235,40 € infusionales 5-FU: 7.047,00 € Cisplatin: 486,00 €	90.565,15 €
Nivolumab + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin	EAC-Patientengruppe	87.290,40 € Nivolumab: 79.613,87 € S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil): 6.992,83 € Cisplatin: 683,70 €	entfällt	2.339,10 € Nivolumab: 1.853,10 € S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil): entfällt Cisplatin: 486,00 €	89.629,50 €
Nivolumab + Capecitabin + Cisplatin [XP]	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	84.205,11 € Nivolumab: 79.855,56 € Capecitabin: 2.084,77 € Cisplatin: 2.264,78 €	entfällt	2.644,80 € Nivolumab: 1.235,40 € Capecitabin: entfällt Cisplatin: 1.409,40 €	86.849,91 €

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**
Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie insgesamt				**86.849,91 € – 133.963,16 €**	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie					
Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX]	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	15.179,31 € Capecitabin: 2.084,77 € Oxaliplatin: 13.094,54 €	entfällt	1.409,40 € Capecitabin: entfällt Oxaliplatin: 1.409,40 €	16.588,71 €
Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]	EAC-Patientengruppe	22.491,41 € Docetaxel: 19.348,45 € Cisplatin: 1.982,73 € infusionales 5-FU: 1.160,23 €	entfällt	9.865,80 € Docetaxel: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 € infusionales 5-FU: 7.047,00 €	32.357,21 €
Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]	EAC-Patientengruppe	9.165,53 € Epirubicin: 4.960,04 € Cisplatin: 1.771,67 € infusionales 5-FU: 2.433,82 €	entfällt	32.383,80 € Epirubicin: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 € infusionales 5-FU: 29.565,00 €	41.549,33 €
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]	EAC-Patientengruppe	20.038,29 € Epirubicin: 4.960,04 € Oxaliplatin 13.094,54 € Capecitabin: 1.983,71 €	entfällt	2.818,80 € Epirubicin: 1.409,40 € Oxaliplatin: 1.409,40 € Capecitabin: entfällt	22.857,09 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichsthe-rapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro**
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin	EAC-Patientengruppe	20.488,40 € infusionales 5-FU: 2.433,82 € Oxaliplatin 13.094,54 € Epirubicin: 4.960,04 €	entfällt	32.383,80 € infusionales 5-FU: 29.565,00 € Oxaliplatin: 1.409,40 € Epirubicin: 1.409,40 €	52.872,20 €
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]	EAC-Patientengruppe	8.715,42 € Epirubicin: 4.960,04 € Cisplatin: 1.771,67 € Capecitabin: 1.983,71 €	entfällt	2.818,80 € Epirubicin: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 € Capecitabin: entfällt	11.534,22 €
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO]	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	15.401,93 € infusionales 5-FU: 870,17 € Oxaliplatin: 9.888,51 € Folinsäure: 4.643,25 €	entfällt	5.246,10 € infusionales 5-FU: 2.114,10 € Oxaliplatin: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 €	20.648,03 €
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT]	Magenkarzinom-Patientengruppe (nur für Patienten in gutem All-gemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten) und EAC-Patientengruppe	34.167,05 € infusionales 5-FU: 870,17 € Folinsäure: 4.643,25 € Oxaliplatin: 9.888,51 € Docetaxel: 18.765,12 €	entfällt	7.360,20 € infusionales 5-FU: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 € Oxaliplatin: 2.114,10 € Docetaxel: 2.114,10 €	41.527,25 €

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**
Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	10.764,56 € infusionales 5-FU: 1.040,21 € Folinsäure: 6.938,19 € Cisplatin: 2.786,16 €	entfällt	6.259,50 € infusionales 5-FU: 3.159,00 € Folinsäure: 1.521,00 € Cisplatin: 1.579,50 €	17.024,06 €
5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX]	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	18.306,90 € 5-FU: 174,03 € infusionales 5-FU: 1.044,21 € Oxaliplatin: 9.888,51 € Folinsäure: 7.200,15 €	entfällt	7.360,20 € 5-FU + infusionales 5-FU: 4.228,20 € Oxaliplatin: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 €	25.667,10 €
5-Fluorouracil + Cisplatin	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	1.941,19 € infusionales 5-FU: 1.160,23 € Cisplatin: 780,96 €	entfällt	7.533,00 € infusionales 5-FU: 7.047,00 € Cisplatin: 486,00 €	9.474,19 €
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin	EAC-Patientengruppe	7.676,53 € S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil): 6.992,83 € Cisplatin: 683,70 €	entfällt	486,00 € S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil): entfällt Cisplatin: 486,00 €	8.162,53 €
Capecitabin + Cisplatin [XP]	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	4.349,55 € Capecitabin: 2.084,77 € Cisplatin: 2.264,78 €	entfällt	1.409,40 € Capecitabin: entfällt Cisplatin: 1.409,40 €	5.758,95 €
Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie insgesamt				**5.758,95 € – 52.872,20 €**	

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**
Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (EAC-Patientengruppe)					
Pembrolizumab + Capecitabin + Oxaliplatin [XELOX]	EAC-Patientengruppe	114.885,49 € Pembrolizumab: 99.706,18 € Capecitabin: 2.084,77 € Oxaliplatin: 13.094,54 €	entfällt	2.027,10 € Pembrolizumab: 617,70 € Capecitabin: entfällt Oxaliplatin: 1.409,40 €	116.912,59 €
Pembrolizumab + Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]	EAC-Patientengruppe	122.197,59 € Pembrolizumab: 99.706,18 € Docetaxel: 19.348,45 € Cisplatin: 1.982,73 € infusionales 5-FU: 1.160,23 €	entfällt	10.483,50 € Pembrolizumab: 617,70 € Docetaxel: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 € infusionales 5-FU: 7.047,00 €	132.681,09 €
Pembrolizumab + Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]	EAC-Patientengruppe	108.871,71 € Pembrolizumab: 99.706,18 € Epirubicin: 4.960,04 € Cisplatin: 1.771,67 € infusionales 5-FU: 2.433,82 €	entfällt	33.001,50 € Pembrolizumab: 617,70 € Epirubicin: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 € infusionales 5-FU: 29.565,00 €	141.873,21 €

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**
Pembrolizumab + Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]	EAC-Patientengruppe	119.744,47 € Pembrolizumab: 99.706,18 € Epirubicin: 4.960,04 € Oxaliplatin: 13.094,54 € Capecitabin: 1.983,71 €	entfällt	3.436,50 € Pembrolizumab: 617,70 € Epirubicin: 1.409,40 € Oxaliplatin: 1.409,40 € Capecitabin: entfällt	123.180,97 €
Pembrolizumab + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin	EAC-Patientengruppe	120.194,58 € Pembrolizumab: 99.706,18 € infusionales 5-FU: 2.433,82 € Oxaliplatin: 13.094,54 € Epirubicin: 4.960,04 €	entfällt	33.001,50 € Pembrolizumab: 617,70 € infusionales 5-FU: 29.565,00 € Oxaliplatin: 1.409,40 € Epirubicin: 1.409,40 €	153.196,08 €
Pembrolizumab + Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]	EAC-Patientengruppe	108.421,60 € Pembrolizumab: 99.706,18 € Epirubicin: 4.960,04 € Cisplatin: 1.771,67 € Capecitabin: 1.983,71 €	entfällt	3.436,50 € Pembrolizumab: 617,70 € Epirubicin: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 € Capecitabin: entfällt	111.858,10 €

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**
Pembrolizumab + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO]	EAC-Patientengruppe	115.108,11 € Pembrolizumab: 99.706,18 € infusionales 5-FU: 870,17 € Oxaliplatin: 9.888,51 € Folinsäure: 4.643,25 €	entfällt	5.863,80 € Pembrolizumab: 617,70 € infusionales 5-FU: 2.114,10 € Oxaliplatin: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 €	120.971,91 €
Pembrolizumab + Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel [FLOT]	EAC-Patientengruppe	133.873,23 € Pembrolizumab: 99.706,18 € infusionales 5-FU: 870,17 € Folinsäure: 4.643,25 € Oxaliplatin: 9.888,51 € Docetaxel: 18.765,12 €	entfällt	7.977,90 € Pembrolizumab: 617,70 € infusionales 5-FU: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 € Oxaliplatin: 2.114,10 € Docetaxel: 2.114,10 €	141.851,13 €
Pembrolizumab + Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin	EAC-Patientengruppe	110.470,74 € Pembrolizumab: 99.706,18 € infusionales 5-FU: 1.040,21 € Folinsäure: 6.938,19 € Cisplatin: 2.786,16 €	entfällt	6.877,20 € Pembrolizumab: 617,70 € infusionales 5-FU: 3.159,00 € Folinsäure: 1.521,00 € Cisplatin: 1.579,50 €	117.347,94 €

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**
Pembrolizumab + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FOLFOX]	EAC-Patientengruppe	118.013,08 € Pembrolizumab: 99.706,18 € 5-FU: 174,03 € infusionales 5-FU: 1.044,21 € Oxaliplatin: 9.888,51 € Folinsäure: 7.200,15 €	entfällt	7.977,90 € Pembrolizumab: 617,70 € 5-FU + infusionales 5-FU: 4.228,20 € Oxaliplatin: 2.114,10 € Folinsäure: 1.017,90 €	125.990,98 €
Pembrolizumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin	EAC-Patientengruppe	101.647,37 € Pembrolizumab: 99.706,18 € infusionales 5-FU: 1.160,23 € Cisplatin: 780,96 €	entfällt	8.150,70 € Pembrolizumab: 617,70 € infusionales 5-FU: 7.047,00 € Cisplatin: 486,00 €	109.798,07 €
Pembrolizumab + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin	EAC-Patientengruppe	107.382,71 € Pembrolizumab: 99.706,18 € S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil): 6.992,83 € Cisplatin: 683,70 €	entfällt	1.103,70 € Pembrolizumab: 617,70 € S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil): entfällt Cisplatin: 486,00 €	108.486,41 €
Pembrolizumab + Capecitabin + Cisplatin [XP]	EAC-Patientengruppe	104.055,73 € Pembrolizumab: 99.706,18 € Capecitabin: 2.084,77 € Cisplatin: 2.264,78 €	entfällt	2.027,10 € Pembrolizumab: 617,70 € Capecitabin: entfällt Cisplatin: 1.409,40 €	106.082,83 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichsthe-rapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie insgesamt (EAC-Patientengruppe)				**106.082,83 € – 153.196,08 €**	
5-FU = 5-Fluorouracil; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens (inkl. GEJ) und des Ösophagus erfolgt in der Regel mit einer palliativen Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen systemischen Therapie (10, 11, 39, 40). Zudem wurde am 24.06.2021 Pembrolizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie für eine Teilpopulation bzgl. des vorliegenden Anwendungsgebiets zugelassen. Trotz dieser Therapien ist die Prognose dieser Patienten ungünstig.

Mit Nivolumab wurde erstmals ein Immunonkologikum in Kombination mit dem bisherigen Standard der fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie in der Indikation Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs sowie des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5) in ihrer Gesamtheit in Deutschland zugelassen. Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie ist dem bisherigen Standard im Anwendungsgebiet (fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie) bezüglich Gesamtüberleben, Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität überlegen (siehe Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4). Aufgrund der sehr guten Daten für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie ist davon auszugehen, dass viele Patienten diese Therapieoption erhalten werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von

Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Dazu liegen keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Ferner befinden sich weitere Substanzen und Substanzkombinationen zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens und des Ösophagus in der klinischen Entwicklung (41, 42). Zudem stehen den Patienten bereits Therapieoptionen (siehe vorheriger Absatz) zur Verfügung. Aus diesen Gründen und aufgrund der langsamen Verbreitung innovativer Therapien im Versorgungsalltag und in der Fläche ist die Anzahl der Patienten, die im Versorgungsalltag Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie erhalten werden, möglicherweise deutlich geringer als die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

Mögliche Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie werden im Folgenden dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

In der Versorgungsrealität ist nicht für alle Patienten der Zielpopulation eine antineoplastische systemische Behandlung indiziert. Vielmehr ist anzunehmen, dass aus klinischen Gründen wie der allgemeinen Konstitution des Patienten, dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen (Komorbidität) oder der Biologie des Tumors, sowie individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen von Patienten nicht alle Patienten eine antineoplastische Therapie erhalten.

Ein Teil der Patienten in der Zielpopulation wird keine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie erhalten. Mögliche Gründe hierfür sind:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie wegen ihrer Nebenwirkungen, insbesondere der Platinkomponente (v.a. Haarausfall, Neurotoxizität und Auswirkungen auf das blutbildende System).
- Entscheidung des Patienten gegen die Immuntherapie mit Nivolumab insbesondere wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsspektrums oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

Die Zielpopulation wird auch aufgrund von Kontraindikationen weiter eingeschränkt, und zwar insbesondere gegen die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie.

In der Fachinformation von Nivolumab ist als Kontraindikation Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile angegeben (1).

Zu den Kontraindikationen von Oxaliplatin zählen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Myelosuppression; periphere sensitive Neuropathie mit Funktionsausfällen; schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (43).

Cisplatin ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Platinkomponenten oder einen der sonstigen Bestandteile, mit schweren Nierenschäden, in dehydriertem Zustand, mit eingeschränktem Hörvermögen, mit Knochenmarkschädigung, mit akuten Infektionen und in Kombination mit Lebendimpfstoffen (44).

5-FU darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Knochenmarkdepression; schweren Blutbildveränderungen; schweren Leberfunktionsstörungen; akuten Infektionen; Patienten in schlechtem Ernährungszustand; Blutungen, Stomatitis, Ulzerationen im Mund und Gastrointestinaltrakt, schwerem Durchfall, schweren renalen Funktionsstörungen, stillenden Frauen; bekanntem, vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel (45).

In der Fachinformation von Capecitabin sind als Kontraindikationen genannt: Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Fluorouracil; bekannter, vollständiger Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel; schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie; schwere Leberfunktionsstörung; schwere Nierenfunktionsstörung (46).

Folinsäure darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei perniziöser Anämie oder anderen megaloblastischen Anämien durch Vitamin-B_{12}-Mangel (47).

Die Kontraindikationen von S-1 lauten: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere und unerwartete Nebenwirkungen gegen Fluoropyrimidin-Therapie in der Vorgeschichte, DPD-Mangel, Schwere Knochenmarksuppression, terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz (14).

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Anwendungsgebiet konnten bislang ausschließlich innerhalb der Zulassungsstudie CA209-649 gewonnen werden. In der Studie brachen 47 % der Patienten unter Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und

platinbasierter Kombinationschemotherapie die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgesetzte ZVT lässt sich vereinfacht als fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie zusammenfassen (genaue ZVT: siehe Abschnitt 3.1.1). Diese ZVT ist gemäß deutschen Leitlinien der bisherige Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet (10, 11, 39, 40). BMS erachtet darüber hinaus auch die nach der ZVT-Festsetzung zugelassene und in den aktuellen NCCN-Leitlinien (4, 5) bereits empfohlene Kombination von Pembrolizumab + einer fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie als eine Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes für die EAC-Patientengruppe (Abschnitt 3.1). Ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet wird keine Therapie mit der ZVT erhalten. Die möglichen Gründe hierfür sind die gleichen wie diejenigen für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, die in den Unterabschnitten „Patientenpräferenz und Versorgungskontext“ sowie „Kontraindikationen“ beschrieben sind.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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.

Für die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden die jeweils aktuellen Fachinformationen (1, 2, 6, 7, 14), die aktuellen NCCN- (4, 5) und S3-Leitlinien (10, 11) sowie eine der bzw. die in den Leitlinien entsprechend referenzierte Quelle herangezogen (siehe Abschnitt 3.3.1). Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online). Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“. Die durchschnittliche Körperoberfläche, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung.

Darüber hinaus wurden weitere Informationen aus aktuellen frühen Nutzenbewertung einbezogen.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021. Available from: http://www.fachinfo.de.
2. MSD. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021. Haar: MSD Sharp & Dohme GmbH; 2021. Available from: www.fachinfo.de.
3. Kim GM, Jeung H-C, 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. European Journal of Cancer. 2012;48(4):518-26.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer, Version 5.2021. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 4.2021. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
6. Roche. Fachinformation Xeloda® 150/500 mg. Stand: Juli 2021. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2021. Available from: www.fachinfo.de.
7. Sanofi. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml. Stand: April 2020. Frankfurt am Main: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH; 2020. Available from: www.fachinfo.de.
8. 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.
9. 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2008;19(11):1882-7.
10. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 2.0. Stand: August 2019. 2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.01. Stand: Dezember 2020. Konsultationsfassung. Stand: Februar 2021. 2021. Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/02/2021-16-12-LL_OesophagusCa_Langversion_3.01_Konsultationsfassung.pdf.
12. clinicaltrials.gov. S1201: Combination Chemo for Patients W/Advanced or Metastatic Esophageal, Gastric, or Gastroesophageal Junction Cancer - Study Results and Tabular View, Registereintrag ClinicalTrials.gov; first posted: December 23, 2011; last update posted: November 7, 2019. 2019. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498289.
13. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, Ye X, Douglas K, Ilson DH, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. J Clin Oncol. 2016;34(23):2736-42.
14. Nordic Pharma. Fachinformation Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln; Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln. Stand: März 2018. Ismaning: Nordic Pharma GmbH; 2018. Available from: www.fachinfo.de.
15. 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2009;20(4):666-73.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 18.08.2021. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-694/f43044abeae678c262a24bddfaecbc3f/AM-RL-VI-Off-label-2021-08-18.pdf.
17. Bristol-Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung; data on file. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021.
18. GKV-Spitzenverband. Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen, Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V, Stand: 01.07.2021. 2021. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbetraege_1/festbetraege_weitere_uebersichten_/Linien_20210701_sort_FB-Gruppe.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie, in Kombination mit Cetuximab) vom 17. Dezember 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7149/4924a865b1188dae6d03dbd7509f4509/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie) vom 16. September 2021. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7843/4012d33d0f8131b8e9c7662bf5e67fea/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_TrG.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie) vom 14. Mai 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6562/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-508_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
23. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. 2017. Erschienen am 2. August 2018. Artikelnummer: 5239003179004. 2018. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-

Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

24. 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.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 vom 19. April 2012. 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf.
26. Lauer-Taxe® Online. Lauer-Taxe Online 4.0, Preis- und Produktstand: 15.09.2021 2021. Available from: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 19. Oktober 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 03. August 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf.
31. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, Stand: 1. Juni 2021. 2021. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Encorafenib (neues

Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie; in Kombination mit Cetuximab) vom 17. Dezember 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4609/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_BAnz.pdf.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie) vom 16. September 2021. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5018/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_BAnz.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie) vom 14. Mai 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4286/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-508_BAnz.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Afatinib vom 8. Mai 2014. 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Crizotinib vom 2. Mai 2013. 2013. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Februar 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) vom 21. Februar 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/fb3eb8f389a75daa89e4f183fcd692af/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_TrG.pdf.
39. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Magenkarzinom. Stand: März 2021. 2021. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom.
40. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. Stand: April 2021. 2021. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom.

41. Pellino A, Riello E, Nappo F, Brignola S, Murgioni S, Djaballah SA, et al. Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives. World J Gastroenterol. 2019;25(38):5773-88.
42. Yang YM, Hong P, Xu WW, He QY, Li B. Advances in targeted therapy for esophageal cancer. Signal transduction and targeted therapy. 2020;5(1):229.
43. Accord. Fachinformation Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019. Utrecht: Accord Healthcare B.V.; 2019. Available from: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx.
44. Ribosepharm. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm. Stand: Dezember 2018. Martinsried: Hikma Pharma GmbH; 2018. Available from: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx.
45. Bendalis. Fachinformation BENDA-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 2020. Oberhaching: Bendalis GmbH; 2020. Available from: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx.
46. medac. Fachinformation Capecitabin medac 150/300/500 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2021. Wedel: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2021. Available from: www.fachinfo.de.
47. Pfizer. Fachinformation Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion. Stand: Mai 2021. Berlin: PFIZER PHARMA GmbH; 2021. Available from: www.fachinfo.de.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Testung
Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

[…]

OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie

Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus
Die empfohlene Dosis beträgt 360 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen **oder** 240 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie alle 2 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung mit Nivolumab sollte bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden.

Dauer der Behandlung
[…]

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

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

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

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

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

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

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

[b] Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

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

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

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

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

[…]

Wenn OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsmittel bezüglich Dosierung. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird für OPDIVO nicht empfohlen. Bei Aufschiebung eines Wirkstoffes können die anderen Wirkstoffe weiterhin verabreicht werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, sollte basierend auf der individuellen Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationstherapie, OPDIVO als Monotherapie oder die Chemotherapie alleine wieder aufgenommen werden.

[…]

Spezielle Patientenpopulationen

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

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Beurteilung des PD-L1-Status
Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen
Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen Arzneimittel der Kombinationstherapie. […] Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).
Immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, können gleichzeitig auftreten.

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale und pulmonale Nebenwirkungen einschließlich Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydrierung erkennen lassen. […]
.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

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

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

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

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

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

Es wurden Fälle von Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.
Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, sollte unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 - 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis bestätigt wurde, sollte Nivolumab oder

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[…]

Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus
Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥2, unbehandelten Metastasen des zentralen Nervensystems, aktiver bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von der klinischen Studie bei Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

In der Studie CA209649 wurden Patienten mit bekanntem positiven HER2-Status ausgeschlossen. Patienten mit unbekanntem Status waren in der Studie erlaubt und repräsentierten 40,3 % der Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund

potenzieller Nebenwirkungen wie Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[…]

4.9 Überdosierung

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

[…]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat
Natriumchlorid
Mannitol (E421)
Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

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

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

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25°C und bei Raumbeleuchtung gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.
10 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und grauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.
24 ml Konzentrat in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und matt rotem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

[…]

Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie:
Die verordnete Dosis für den Patienten ist 360 mg oder 240 mg unabhängig vom Körpergewicht.

[…]

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

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

Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke; oder
- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

SCHRITT 1
- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2
- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke. Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht (2).

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

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

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.“ (2)

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten (2):

- Die Behandlung mit OPDIVO kann das Risiko erhöhen für:
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis

- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
- Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des verschreibenden Arztes

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Beschreibung	**Fällig am**
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.	30. Juni 2022
2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post authorisation efficacy study = PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber OS-Daten einer zweiten Interimsanalyse und die finale OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209577 vorlegen.	Bis 30. September 2024

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte die EMA die Version 21.2 des RMP.

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (4):

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

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

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

Dabei blieben die Sicherheitsbedenken im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209-234 und CA209-835 vor. Die Studie CA209-234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und das Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden. Die Studie CA209-835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorangegangener Nivolumab-Therapie zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der allogenen HSZT nach einer Nivolumab-Therapie adressiert und die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2022 eingereicht werden.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

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

Quelle: (4)

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

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

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

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

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

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation (1), die Produktinformation (2) und der EPAR (4). Des Weiteren wurde die Patientenkarte für OPDIVO® herangezogen (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021. Available from: http://www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency. EPAR - Product Information OPDIVO. Stand: Oktober 2021. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®, Patientenkarte, Version 12.0, Stand: Mai 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020.
4. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096; 16.09.2021. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 4, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja
2	PD-L1-Testung	„PD-L1-Testung Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „Beurteilung des PD-L1-Status Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.“ (S. 4, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

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

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

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

Die EBM-Version des 4. Quartals 2021 wurde verwendet (2).

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

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

Es liegen nach Einschätzung von BMS gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 4. Quartal 2021) abgebildet sind (2).

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021. Available from: http://www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2021. 2021. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf.