

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 3T

*Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die
Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen,
rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des
Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %
bei Erwachsenen indiziert.*

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

Stand: 29.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	108
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	109
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms.....	14
Tabelle 3-2: UICC-TNM Klassifikation – Ösophaguskarzinom, ICD-10 C15	16
Tabelle 3-3: Klinische Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach UICC	17
Tabelle 3-4: Angaben zur Inzidenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) im Jahr 2018 in Deutschland	25
Tabelle 3-5: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2018 nach Altersgruppen.....	26
Tabelle 3-6: Angaben zur Prävalenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) im Jahr 2018 in Deutschland	28
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2018 nach Altersgruppen	28
Tabelle 3-8: Relatives Überleben von Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) für die Jahre 2017 bis 2018 in Deutschland	29
Tabelle 3-9: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 1999-2018	31
Tabelle 3-10: Prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 2022-2027 ..	32
Tabelle 3-11: Prävalenz des Ösophaguskarzinoms 2014-2018.....	33
Tabelle 3-12: Prognostizierte Prävalenz des Ösophaguskarzinoms 2022-2027	33
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-14: Einfluss der Annahmen/Parameter auf die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Nivolumab	42
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	63
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	74
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	105
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Ösophaguskarzinom nach UICC [18]	18
Abbildung 3-2: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2018 nach Altersgruppen [34] ...	27
Abbildung 3-3: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2018 nach Altersgruppen [35]	29
Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2016-2018 [3]	30
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	36
Abbildung 3-6: Flussdiagramm: Zusammenfassung des Berechnungswegs des epidemiologischen Modells.....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erste Therapielinie
5-FU	5-Fluorouracil
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin 3
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BSC	<i>Best-Supportive Care</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (<i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>)
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CR	Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4</i>)
CYP	Cytochrom-P450-Enzym
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>

Abkürzung	Bedeutung
ESCC	Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (<i>Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
EWB	Emotionales Wohlbefinden (<i>Emotional Well-Being</i>)
FACT-E	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal</i>
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
G	Gewicht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	<i>Graft-versus-Host Disease</i>
H	Körpergröße
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HLH	hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSZT	Allogene hämatopoetischen Stammzelltransplantationen
i.v.	Intravenös
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision</i>)
IgG1	Immunglobulin-G1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JEOG	<i>Japan Esophageal Oncology Group</i>
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
M	Fernmetastasen
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
N	Regionale Lymphknoten
NaCl	Natriumchlorid
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCDB	<i>National Cancer Data Base</i>
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NK ₁	Neurokinin 1
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PK	Populations-Pharmakokinetik
PSURs	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PWB	Körperliches Wohlbefinden (<i>Physical Well-Being</i>)
RCC	Nierenzellkarzinom (<i>Renal Cell Carcinoma</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (<i>Risk Management Plan</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson Syndrom
T	Primärtumor
TC	Tumorzellen (<i>Tumor Cells</i>)
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TRM	Tumorregister München
TZBB	Tumorzentrum Land Brandenburg e. V.
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)
ULN	obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-*Programmed Death Ligand-1* (PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert [1].

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Frage der zVT fand am 25. Februar 2021 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2020-B-376 dokumentiert [2].

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt der darin benannten zVT Cisplatin in Kombination mit 5-FU.

Zur Erstlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus stehen gemäß Zulassungsstatus die Wirkstoffe 5-Fluorouracil (5-FU), Cisplatin und Mitomycin zur Verfügung. Mitomycin spielt jedoch weder in den Therapieleitlinien noch in der Versorgungsrealität eine relevante Rolle. Seit Juni 2021 ist für Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und einem *Programmed Death-Ligand 1 Combined Positive Score* (PD-L1 CPS) ≥ 10 auch Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie als Erstlinienbehandlung zugelassen, dessen Zusatznutzen gegenüber Chemotherapie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vom G-BA noch untersucht wurde. Die Kombination aus Cisplatin und 5-FU entspricht den aktuellen Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und bildet die deutsche Versorgungspraxis adäquat ab.

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 Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen im Abschnitt 3.1.2 wurden der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-376) entnommen [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.04.2022]. 2022.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-376 Nivolumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. Stand: 17.05.2021. 2021.

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 Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert [1].

Grundlagen der Erkrankung

Das Ösophaguskarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Speiseröhre, die von der Schleimhaut ausgeht. Die Zahl der Ösophaguskarzinom-Neuerkrankungen (gemäß internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe [ICD-10] C15) belief sich in Deutschland im Jahr 2018 auf insgesamt 7.547 Fälle. Männer waren mit 5.710 Neuerkrankungen deutlich häufiger betroffen als Frauen (1.837) [2]. Für das Jahr 2022 prognostiziert das Robert Koch-Institut (RKI) 6.300 Neuerkrankungen bei Männern und 2.000 bei Frauen [3]. Das Ösophaguskarzinom wird in zwei verschiedene Gewebetypen eingeteilt: das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom. Weltweit dominiert die Plattenepithelhistologie, vor allem innerhalb des sogenannten „Asian Esophageal Cancer Belt“, während das Adenokarzinom in den westlichen Industriestaaten, Australien und Neuseeland überwiegt [4]. Der Anteil der Plattenepithelkarzinome lag in den Jahren 2015 bis 2016 nach Angaben des RKI in Deutschland bei Frauen bei 60,2 %, während dieser Anteil bei Männern mit 46,2 % deutlich niedriger lag (unbekannte Histologien nicht mit einbezogen). Bei Männern überwiegt mit 51,6 % das Adenokarzinom (unbekannte Histologien nicht mit einbezogen) [5]. Das neue Anwendungsgebiet für Nivolumab bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, somit wird im Folgenden ausschließlich diese Histologie betrachtet.

Der Ösophagus besteht aus mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel, das im Bereich des Epithelübergangs zwischen dem distalen Ösophagus und der Magenschleimhaut (Z-Linie) in ein einschichtig hochprismatisches Epithel (Zylinderepithel) übergeht. Die genaue Ursache der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist ungeklärt, allerdings sind eine Reihe von Risikofaktoren nachweislich mit der Entstehung assoziiert. Dazu zählen insbesondere Nikotin- und Alkoholkonsum, aber auch mechanische Schädigungen, z. B. durch eine Strahlentherapie oder Achalasie. Raucher erkranken 2,7- bis 6,2-mal häufiger an einem Plattenepithelkarzinom als Nichtraucher. [6] Auch fanden sich in einer Fall-Kontroll-Studie

Hinweise auf eine dosisabhängige Risikoerhöhung durch das Passivrauchen [7]. Beim Alkoholkonsum steigt das Risiko mit der Menge des Konsums. Der gleichzeitige Genuss von Zigaretten und Alkohol erhöht das Risiko um ein Vielfaches im Vergleich zu abstinenter Nichtraucher. Studien aus Schweden und den Niederlanden zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines plattenepithelialen Ösophaguskarzinoms bei Patienten mit Achalasie, ebenso gibt es Hinweise auf eine dosisabhängige Erhöhung des Risikos für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus bei einer früheren Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich. Auch scheinen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus aufzuweisen (siehe Tabelle 3-1). [8-11]

Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms
<ul style="list-style-type: none"> • Rauchen und Alkohol, dosisabhängig • Männliches Geschlecht • Tylosis: autosomal-dominante Dys- / Hyperkeratose der Füße und Hände • Achalasie • Stenosen nach Verätzung mit Laugen oder Säuren • Frühere Bestrahlung im Hals- /Thoraxbereich (dosisabhängig) • Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals Bereich oder der Lunge
Quelle: [6, 12, 13]

Die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms bedeutet für Patienten, neben den krankheitsbedingten Symptomen, wie z. B. Dysphagie oder Übelkeit und Erbrechen, eine radikale Veränderung der Lebenssituation verbunden mit einer Reihe von psychosozialen Belastungen. Die Patienten im geplanten Anwendungsgebiet befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in dem die Lebensqualität durch krankheits- und behandlungsassoziierte Einschränkungen stark beeinflusst wird. Neben körperlichen Funktionsstörungen bestehen Schwierigkeiten psychischer, beruflicher und sozialer Natur, die ganzheitlich in der Therapie berücksichtigt werden müssen. [6, 13]

Diagnosestellung und Klassifikation

Die Therapiewahl richtet sich u.a. nach der Histologie und dem Stadium des Ösophaguskarzinoms. Daneben spielt die Lokalisation des Tumors für die Diagnostik und die Planung der Therapie eine wichtige Rolle. Zur Primärdiagnostik bei Warnsymptomen, wie Dysphagie, gastrointestinalen Blutungen rezidivierender Aspiration, rezidivierendem Erbrechen, Dyspepsie oder Inappetenz/Gewichtsverlust gehört die frühzeitige Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsie-Entnahmen aus allen suspekten Läsionen [6]. Zur erweiterten Diagnostik gehören die Chromoendoskopie oder die computergestützten digitalen (Filter-) Verfahren, welche bei Risiko-Patienten für ein Ösophaguskarzinom (= anamnestisch Plattenepithelkarzinom des Mundes/Nase/Rachens/ Bronchial-Systems oder des Ösophagus) eingesetzt werden sollen. Dies dient zur Verbesserung der Detektion von Dysplasien und Frühkarzinomen. [6]

Zur Festlegung des Krankheitsstadiums können Kombinationen der zur Verfügung stehenden Verfahren eingesetzt werden, wie die Endosonographie zur Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe und distanter Lymphknoten und die Multidetektor-Computertomographie (CT). Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren kann zusätzlich eine Positronen-Emissions-Tomographie/CT-Untersuchung zum M-Staging eingesetzt werden, falls der Patient kurativ behandelbar ist bzw. das Ergebnis klinische Konsequenzen hat. 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. [6]

Die S3-Leitlinie empfiehlt die histologische Klassifikation und die Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome nach der jeweils aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO, *World Health Organization*) und der Tumor Nodus Metastasen (TNM)-Klassifikation der UICC [6]. Entsprechend der TNM-Klassifikation (aktuelle 8. Auflage) der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*) erfolgt die Unterteilung der Ösophaguskarzinome nach folgenden anatomischen Unterbezirken [6, 13]:

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

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

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

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Quelle: [6, 13]	
M: Fernmetastasen; N: Regionäre Lymphknoten; T: Primärtumor	

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

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
IVa	T4a, T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1
Quelle: [13]			
M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; T: Primärtumor			

Krankheitsverlauf und Prognose

Das Ösophaguskarzinom geht in der Regel ohne Frühsymptome einher. Da Symptome wie Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit und Erbrechen, frühes Sättigungsgefühl, thorakale Schmerzen, gastrointestinale Blutung und Appetitlosigkeit erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren auftreten, wird nur jedes dritte Ösophaguskarzinom in einem frühen Stadium (I oder II) diagnostiziert. [3]

Fast alle Patienten (90 %) zeigen zum Diagnosezeitpunkt Symptome. Bei 39,3 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinom liegt bei Diagnose ein Stadium III vor, bei 35,6 % der Patienten ist die Erkrankung bei Diagnosestellung bereits metastasiert. [14]

Durch den größtenteils fehlenden Serosaüberzug der Speiseröhre kommt es rasch zur Infiltration von Nachbarstrukturen sowie zur frühen lymphogenen Metastasierung [15]. Am häufigsten infiltriert der Tumor das Mediastinum, die Trachea und Bronchien. Im Mediastinum können Nerven und seltener Gefäße betroffen sein. Tumore, die sich im zervikalen Ösophagus und im oberen thorakalen Abschnitt befinden, sind aufgrund ihrer direkten Nachbarschaft zu Trachea und großen Gefäßen daher früh inoperabel. Tumore im mittleren und unteren thorakalen Abschnitt sind therapeutisch und prognostisch günstiger einzuschätzen. [16]

Das Ösophaguskarzinom zählt zu den Tumorarten mit einer sehr schlechten Prognose: die relative 10-Jahres Überlebensrate liegt bei 21 %, die relative 5-Jahres Überlebensrate bei 24 - 26 % [3]. Die Prognose hängt vom histologischen Typ, dem Stadium und der Lokalisation des Tumors ab. Proximale Ösophaguskarzinome vom Plattenepithel-Typ haben eine schlechtere Prognose als Adenokarzinome. Die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Plattenepithelkarzinom 10 - 20 % [17]. Das Tumorregister München (TRM) gibt relative 5-Jahresüberlebensraten aus den Diagnosejahrgängen 1998 – 2020 zwischen 82,1 % für das UICC-Stadium I und 6,9 % für das Stadium IV an [18]. Im Stadium 0 beträgt die

5-Jahres-Überlebensrate noch > 95 %, im Stadium IV nur noch < 5 % bzw. liegt das mediane Überleben bei Fernmetastasen bei < 1 Jahr (siehe Abbildung 3-1). Das Ösophaguskarzinom ist bei Männern für 3 % und bei Frauen für 1 % aller Krebstodesfälle in Deutschland verantwortlich [3].

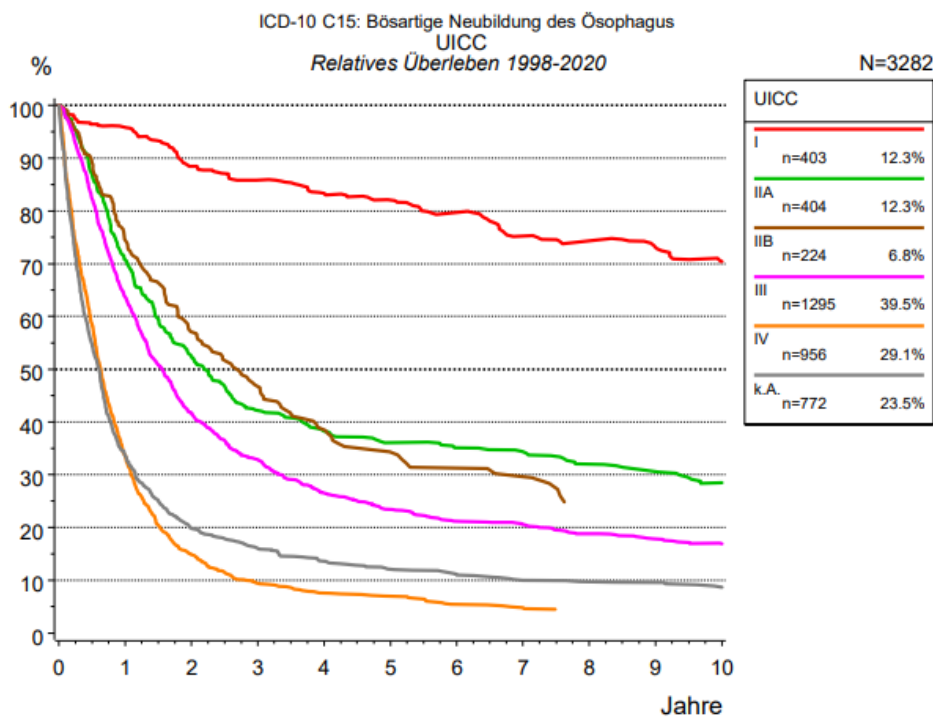


Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Ösophaguskarzinom nach UICC [18]

In den letzten Jahren wurden vermehrt prognostische Faktoren definiert. Diese können nach tumor-, patienten- und behandlungsabhängigen Faktoren eingeteilt werden. Zu den tumorabhängigen prognostischen Faktoren gehören das klinische Stadium nach dem TNM-System, die Lokalisation, eine mögliche Lymphgefäß- / Veneninvasion des Tumors und das Tumorgrading. Als patientenabhängige Prognosefaktoren gelten die Compliance, der Ernährungs- und Allgemeinzustand, der insbesondere bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom durch den häufig begleitenden Alkohol- und Tabakkonsum und den damit assoziierten Begleiterkrankungen deutlich eingeschränkt ist. Als wichtige behandlungsabhängige Faktoren gelten der Zugang zu bestimmten Therapien und die Kompetenz und Erfahrung des Behandlungszentrums für diese Indikation. [13]

Die Therapieempfehlung soll in einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Einschluss der beteiligten Fachdisziplinen getroffen werden. Oberflächliche Plattenepithelkarzinome werden mittels endoskopischer oder chirurgischer Resektion entfernt. Bei T2 Tumoren kann, insbesondere bei Verdacht oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen, eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion erwogen werden. Bei operablen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren der Kategorie T3 oder T4 wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion standardgemäß

empfohlen [13]. Bei nicht resektablen Tumoren oder bei funktioneller Inoperabilität ist unter kurativen Gesichtspunkten die Therapie der Wahl die definitive Radiochemotherapie. Mögliche Regime der neoadjuvanten und definitiven Radiochemotherapie sind die Radiotherapie kombiniert mit Cisplatin und 5-FU oder dem FOLFOX -Schema (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin), ebenfalls geeignet sind Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel. [13]

Die Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms erfolgte bisher standardmäßig mit palliativer fluoropyrimidin- und platinbasierter systemischer Erstlinientherapie zur Erhaltung der Lebensqualität. Ein klinisch relevanter lebensverlängernder Effekt der palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom jedoch nicht gesichert. [6, 13, 19, 20]

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ [1].

Aufgrund der frühen lymphogenen Metastasierung und späten Symptomatik sind die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose, vor allem aufgrund der zunehmenden Dysphagie bis hin zur Aphagie, meist in einem schlechten Allgemeinzustand. Eine schwere Mangelernährung ist besonders beim Plattenepithelkarzinom häufig. Zudem liegen aufgrund des Lebensstils oftmals Komorbiditäten mit potentiellen kardiovaskulären, pulmonalen oder hepatischen Einschränkungen vor, die eine Therapie deutlich erschweren und zur funktionellen Inoperabilität führen können. [13]

Für diese Patienten sind kurative Therapieansätze keine Option mehr [6]. Die derzeitige Behandlung erfolgt palliativ mit der Zielsetzung, das Leben der Patienten zu verlängern und deren Lebensqualität zu erhalten [6, 13].

Aufgrund der späten Diagnose im bereits fortgeschrittenen und häufig bereits metastasierten Stadium, dem damit einhergehenden schlechten Allgemeinzustand der Patienten und den limitierten Therapieoptionen ist die Prognose sehr schlecht. Dies gilt auch für Patienten, die nach kurativer Therapie ein Rezidiv entwickeln. Ungefähr die Hälfte (47 %) der Patienten, die in frühen UICC-Stadien mit einem Ösophaguskarzinom erstdiagnostiziert werden, entwickeln laut TRM nach einem Jahr ein Rezidiv; nach 5 Jahren sind es bereits 68 % der Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4) [18]. Für Patienten, die nach kurativer Therapie ein Rezidiv entwickeln, werden in der Literatur mediane Überlebenszeiten von drei bis zehn Monaten nach Auftreten des Rezidivs angegeben [21-24]. Patienten mit einem primär metastasierten Karzinom haben ein relatives Überleben von nur noch 34 % nach einem Jahr [18]. Das mediane Überleben mit einer Erstlinientherapie im palliativen Setting bei Patienten im Stadium IV und gutem Allgemeinzustand betrug bis zur Einführung der Checkpoint-Inhibitoren im Anwendungsgebiet deutlich unter einem Jahr [13].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Derzeitige Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

Bei der Behandlung wird nach der Histologie und dem Stadium des Ösophaguskarzinoms unterschieden. Die Behandlung der Patienten in frühen bis fortgeschrittenen Stadien (UICC I-III) mit nicht metastasierten, resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus erfolgt kurativ (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Therapie des fortgeschrittenen, nicht mehr kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus richtet sich vornehmlich nach dem Allgemeinzustand des Patienten sowie vorliegenden Komorbiditäten, der Patientenpräferenz und der Toxizität der geplanten Therapie. In der hier vorliegenden palliativen Situation sind die bestehenden Behandlungsoptionen allerdings deutlich limitiert, die Datenlage hinsichtlich klinischer Studien sehr begrenzt. [6]

Eine Resektion des Primärtumors führt in der metastasierten Situation zu keiner Verbesserung der Prognose [25]. Eine systemische Therapie scheint jedoch das Überleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV zu verlängern und ist daher die Therapie der Wahl. Allerdings war dies beim Plattenepithelkarzinom bis zur kürzlich erfolgten Einführung der Checkpoint-Inhibitoren nicht durch Phase III-Studien belegt.

Trotz der limitierten Datenlage und aufgrund der bis vor kurzem fehlenden Alternativen wird sowohl in nationalen als auch internationalen Leitlinien übereinstimmend eine systemische palliative Chemotherapie als Standard empfohlen [6, 13, 19, 20]. Die relevanten deutschen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie internationaler Fachgesellschaften, wie der *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) und der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) empfehlen als systemische palliative Chemotherapie übereinstimmend eine Kombinationstherapie aus Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin) und einem Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabin) [6, 13, 19, 20]. Oxaliplatin und Capecitabin sind in Deutschland für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Das zugelassene Mitomycin findet in den Leitlinien dagegen keine Erwähnung.

Seit Juni 2021 ist der Antikörper und Inhibitor des *Programmed Cell Death Protein-1* (PD-1) Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen (Humaner epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2; *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (*Combined Positive Score* [CPS] ≥ 10) zugelassen [26]. Die Zulassung beruht auf Ergebnissen

der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE-590 mit insgesamt 749 Patienten (davon 286 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und PD-L1 CPS ≥ 10), bei denen eine chirurgische Resektion oder definitive Radiochemotherapie nicht infrage kam. Die Patienten erhielten entweder Pembrolizumab oder Placebo jeweils in Kombination mit Cisplatin plus 5-FU. Die Kombination mit Pembrolizumab führte zu einer signifikanten Verringerung des Sterberisikos. Das mediane Gesamtüberleben unter einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin lag nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,6 Monaten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und PD-L1 CPS ≥ 10 bei 13,9 Monaten gegenüber 8,8 Monaten unter der Therapie Placebo in Kombination mit 5-FU und Cisplatin (*Hazard Ratio* [HR] = 0,57 [95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,43; 0,75], $p < 0,001$). Diese Ergebnisse bestätigten sich auch in einem späteren Datenschnitt, der für den Rahmen eines Kongresses durchgeführt wurde. [27, 28].

Diese Ergebnisse hatten zur Folge, dass die NCCN die Anwendung von Pembrolizumab für die Erstlinientherapie in der neu zugelassenen Indikation bereits empfiehlt [20]. In welchem Ausmaß die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab in den deutschen Versorgungskontext Eingang finden wird, bleibt abzuwarten.

Aktuell erhält die Mehrheit der Patienten in Deutschland mit plattenepitheliale Ösophaguskarzinom im Rahmen der Erstlinientherapie eine Kombination aus Cisplatin und 5-FU [29]. Die zugelassene Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und 5-FU gilt daher als Standard und wurde folgerichtig als zVT vom G-BA bestimmt [13, 30].

Neben der unzureichenden Wirksamkeit sind Zytostatika aufgrund ihrer unspezifischen Wirkungsweise mit zahlreichen systemischen Nebenwirkungen behaftet. Das betrifft vor allem Kompartimente mit sich häufig teilenden und vermehrenden Zellen, wie die Haut und Schleimhäute sowie Blut- und Immunzellen. Am häufigsten treten Übelkeit und Erbrechen und daraus resultierende Mangelercheinungen und Gewichtsverlust auf, welche bei Patienten im Anwendungsgebiet besonders problematisch sind, da diese meist bereits schon vorab an Mangelernährung leiden. Wird durch die Chemotherapie die Blutbildung im Knochenmark geschädigt, ist die Immunfunktion eingeschränkt und die Infektionsanfälligkeit steigt. Bei Verringerung der Erythrozyten leiden die Patienten an Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, verminderter Leistungsfähigkeit und Erschöpfung bis hin zu schwerer Fatigue. Je nach Ausprägung und Dauer der Nebenwirkungen beeinflussen diese unmittelbar die Lebensqualität und Fortführung der Therapie [31].

Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen lag das mediane Überleben bei Patienten im Stadium IV und gutem Allgemeinzustand bei weniger als einem Jahr [32]. Mit der vor kurzem erfolgten Einführung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hat sich die Situation zumindest für eine bestimmte Patientenpopulation mit plattenepithelialen Tumoren des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 mit einem medianen Gesamtüberleben von ca. 14 Monaten, verbessert. Es besteht weiterhin ein hoher Bedarf an weiteren neuen Therapieoptionen, welche die Lebenszeit verlängern und die Lebensqualität erhalten oder verbessern können.

Stellenwert von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und dessen Deckung des therapeutischen Bedarfs

Der Einsatz des Immunonkologikums Nivolumab, z.T. mit Kombinationspartnern wie Chemotherapie oder dem zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigen-4 (CTLA-4; *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*) Inhibitor Ipilimumab, wurde und wird bei verschiedenen Tumorentitäten im Rahmen von klinischen Studien getestet.

Die Phase-III Studie CA209-648 vergleicht Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (Chemotherapie) gegenüber der alleinigen Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit 5-FU bei Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Erstlinienbehandlung [33]. Dieses Modul 3T bezieht sich auf die Bewertung der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab. Es wird daher im Folgenden nur auf den Vergleich Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Chemotherapie eingegangen.

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

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

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper, der an CTLA-4 bindet und dadurch die länger anhaltende Bindung von *Cluster of Differentiation* (CD)28, dem obligaten Co-Stimulus einer T-Zell-Aktivierung, an den B7-Komplex antigenpräsentierender Zellen ermöglicht. Trotz entgegengerichteter Expression von CTLA-4 wird somit die Stimulation und Proliferation aktivierter antigenspezifischer T-Lymphozyten aufrechterhalten. Darüber hinaus trägt auch die selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen durch Ipilimumab zur Aktivierung und Mobilisierung von zytotoxischen T-Zellen bei. Die beiden Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab ergänzen sich durch ihr kluges immunologisches Zusammenspiel. Der CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab greift in der frühen Phase der antitumoralen Immunantwort im Lymphknoten an. Der PD-1-Inhibitor Nivolumab wirkt in der späteren Effektorphase in der Mikroumgebung des Tumors (siehe Modul 2).

Die Rationale hinter der Kombination beider Checkpoint-Inhibitoren liegt in ihrer unterschiedlichen, aber komplementären Wirkweise, wodurch eine Steigerung der Therapieeffekte, über die der Einzelsubstanzen hinaus, erreicht werden kann.

Ein genereller Vorteil einer Therapie mit PD-1-Inhibitoren und/oder CTLA-4-Inhibitoren ist die relativ gute Verträglichkeit im Vergleich zu anderen systemischen Therapien wie einer Chemotherapie. Dies gilt auch allgemein für Patienten, die durch ihre fortgeschrittene Erkrankung bereits erhebliche Einbußen in ihrer Lebensqualität hinnehmen müssen. Dazu zählen Beeinträchtigungen der Nahrungsaufnahme und der Verdauung, Schmerzen, Atemnot, eine verminderte Belastbarkeit und hohe Infektanfälligkeit. Es bietet sich somit die Chance einer Verbesserung der Therapiesituation mit einer Immuntherapie.

Bei einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten, wurde bei Patienten mit einem plattenepithelialen Ösophaguskarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in der Studie CA209-648 die mediane Überlebenszeit durch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab um 4,6 Monate verlängert und betrug 13,7 Monate, 95 %-KI [11,24; 17,41], gegenüber 9,1 Monaten, 95 %-KI [7,69; 10,02], im Kontrollarm. Das Sterberisiko wurde statistisch signifikant um 37 % (HR = 0,63 [95 %-KI: 0,49; 0,82]; $p = 0,0004$) gegenüber der Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit 5-FU (Chemotherapie) gesenkt. Die 21-Monats-Überlebensrate lag unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur Chemotherapie deutlich höher: 37,0 % vs. 14,8 %. Dabei erreichten unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dreimal so viele Patienten ein komplettes Ansprechen als unter Chemotherapie (CR; *Complete Response*: 17,1 % vs. 5,1 %). Zudem hielt das Ansprechen auf die Therapie erheblich länger an: Mediane Dauer des Ansprechens (DOR; *Duration of Response*): 12,7 vs. 5,7 Monate.

Bei der Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des *Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal* (FACT-E) zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber dem bisherigen Standard einer Chemotherapie: so zeigten sich bei den Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB; *Physical Well-Being*) und emotionalen Wohlbefinden (EWB; *Emotional Well-Being*) Risikoreduktionen von 32 % bzw. 40 % (siehe Modul4T des vorliegenden Dossiers).

Unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zeigte sich zwar gegenüber Chemotherapie ein statistisch signifikant geringeres Risiko für jegliche UE (HR = 0,52 [95 %KI: 0,41; 0,66], $p < 0,0001$), dem gegenüber steht jedoch ein statistisch signifikant höheres Risiko für SUE (HR = 1,42 [95 %KI: 1,06; 1,90], $p = 0,0195$). Bei den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie den zum Therapieabbruch führenden UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Auf SOC/PT-Ebene traten einzelne UE erwartungsgemäß häufiger unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und andere UE häufiger unter Chemotherapie auf (z.B. endokrine Erkrankungen vs. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems). Dies ist größtenteils im Einklang mit den unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden Therapieregime und spiegelt deren spezifische Nebenwirkungsspektren wider.

Bei den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich auf SOC/PT-Ebene ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die

SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie den PT „Anämie“ und den PT „verminderte Anzahl an neutrophilen Granulozyten“ innerhalb der SOC „Untersuchungen“. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die SOC „Endokrine Erkrankungen“. Bei den SUE zeigte sich auf SOC/PT-Ebene ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für den PT „Erbrechen“ innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Diese Zytostatika-typische Nebenwirkung ist bei Patienten mit Ösophaguskarzinom besonders problematisch, da diese oft bereits vor Beginn der Therapie an Mangelernährung leiden. Demgegenüber steht ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die SOC „Endokrine Erkrankungen“.

Die in der Studie CA209-648 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil, sodass sie entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen überwiegend behandelt werden können [1].

Zusammenfassung

Das nicht resezierbare fortgeschrittene, rezidierte oder metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stellt eine Erkrankung mit sehr schlechter Prognose und geringen Überlebensraten dar. Die Behandlung der Patienten erfolgt im Anwendungsgebiet rein palliativ, kurative Therapieansätze sind keine Option mehr. Leitlinienübergreifend wird die Kombination aus Platin und einem Fluoropyrimidin empfohlen, welche in Deutschland auch mehrheitlich im Rahmen einer Erstlinientherapie eingesetzt wird. Patienten mit einem primär metastasierten Karzinom haben ein relatives Überleben von nur noch ca. 33 % nach einem Jahr. Das mediane Überleben lag bis zur kürzlich erfolgten Einführung der Checkpoint-Inhibitoren im Anwendungsgebiet bei unter zwölf Monaten.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab stellt eine neue Chemotherapie-freie Therapieoption in einem Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischen Bedarf dar, da diese Kombination nachweislich zu einer deutlichen Verbesserung in der Kategorie Mortalität, sowie geringen Verbesserung in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei einem gut charakterisierten und behandelbaren Nebenwirkungsprofil führt und die Prognose der Erkrankung deutlich verbessert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für erwachsene Patienten mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (ESCC; *Esophageal Squamous Cell Carcinoma*) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung sind keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar. Daher werden im Folgenden die Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für die Gesamtheit der Ösophaguskarzinome, also alle Erkrankungen an bösartigen Neubildungen der Speiseröhre (ICD-10 C15), herangezogen. Die Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Ösophaguskarzinoms in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums fürs Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI mit den aktuellen epidemiologischen Daten.

Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz erfolgt in Anlehnung an den Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ [3], der gemeinsam vom RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) herausgegeben wird. Für die Berechnungen von Inzidenz und Prävalenz werden zudem die Zahlenwerte aus mehreren aktuelleren Datenbankabfragen beim ZfKD genutzt [34, 35].

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

Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

Die Inzidenz wird anhand der Anzahl an Neuerkrankungen (Fallzahlen) dargestellt. Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 5.710 Männer und 1.840 Frauen an einem Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15), also insgesamt 7.550 Personen (siehe Tabelle 3-4).

Für das Jahr 2022 prognostiziert das RKI 6.300 Neuerkrankungen für Männer sowie 2.000 Neuerkrankungen für Frauen [3].

Tabelle 3-4: Angaben zur Inzidenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) im Jahr 2018 in Deutschland

Quelle	Gesamt	Männer	Frauen
Bericht „Krebs in Deutschland“ [3]	7.550	5.710	1.840
RKI: Robert Koch-Institut			

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz

Bezüglich der Unterschiede zwischen den Geschlechtern fällt die höhere Erkrankungsrate bei Männern auf. Männer erkranken in Deutschland drei- bis viermal häufiger am Ösophaguskarzinom als Frauen (siehe Tabelle 3-4).

Das mittlere Erkrankungsalter beim Ösophaguskarzinom beträgt für Männer 68 Jahre und für Frauen 71 Jahre [3]. Die Verteilung der Neuerkrankungen auf verschiedene Altersgruppen ist in Tabelle 3-5 und Abbildung 3-2 dargestellt. Zur Berechnung wurden Zahlen aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD verwendet (Datenstand RKI 21.12.2021) [34].

Es ist zunächst ein Anstieg der Neuerkrankungen mit dem Alter zu beobachten, wobei die höchste Erkrankungsrate bei Männern im Alter von 65 – 69 und bei Frauen im Alter von 75 – 79 Jahren erreicht wird.

Tabelle 3-5: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2018 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Gesamt	Männer	Frauen
0–4	< 5	< 5	< 5
5–9	< 5	< 5	< 5
10–14	< 5	< 5	< 5
15–19	< 5	< 5	< 5
20–24	< 5	< 5	< 5
25–29	< 5	< 5	< 5
30–34	12	6	6
35–39	26	18	8
40–44	71	55	16
45–49	203	165	38
50–54	513	416	97
55–59	890	719	171
60–64	1.101	873	228
65–69	1.160	902	258
70–74	1.080	828	252
75–79	1.163	894	269
80–84	769	540	229
85+	555	291	264

Quelle: Datenbankabfrage ZfKD [34]
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
< 5: Es sind weniger als 5 Fälle registriert. Aus Datenschutzgründen wird die genaue Anzahl nicht publiziert.

Die Daten zur Altersabhängigkeit der Erkrankung zeigen, dass der Anteil an Kindern und Jugendlichen (0- bis 19-jährigen Patienten) in der Patientenpopulation gemäß den Zahlen in Tabelle 3-5 vernachlässigbar gering ist. Daher können bei Abschätzungen zu Patientenzahlen die Angaben für die gesamte Bevölkerung denen für die erwachsene Bevölkerung gleichgesetzt werden.

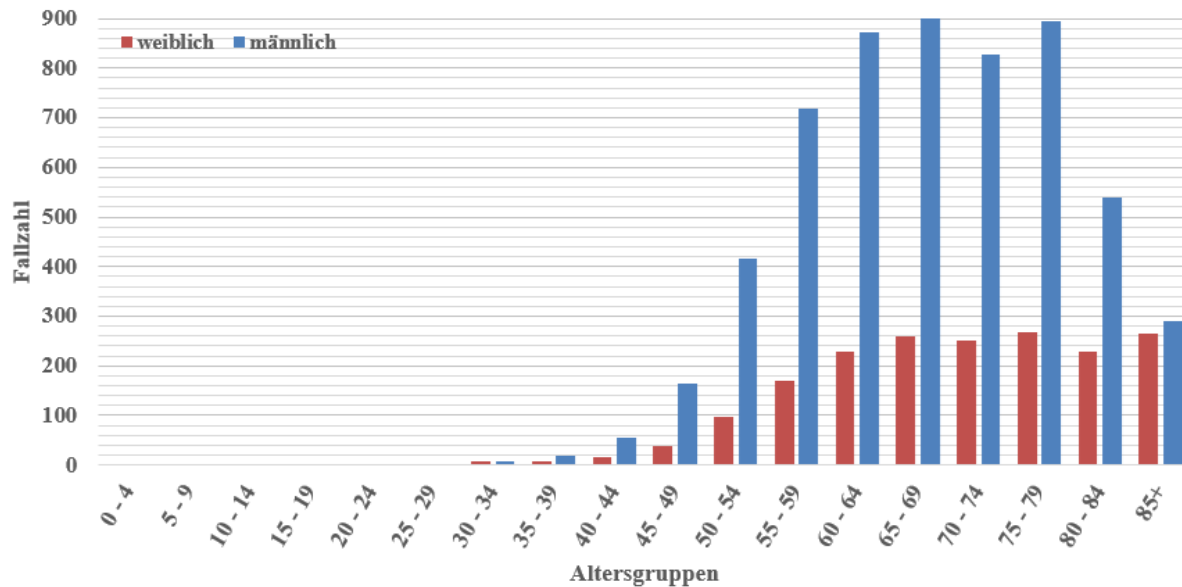


Abbildung 3-2: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2018 nach Altersgruppen [34]

Prävalenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

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

Gemäß Datenbankabfrage beim ZfKD betrug die 5-Jahres-Prävalenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) in Deutschland im Jahr 2018 10.342 Männer und 3.284 Frauen, also insgesamt 13.626 Personen, die 1-Jahres-Prävalenz betrug 3.773 Erkrankungen bei Männern und 1.268 Erkrankungen bei Frauen, also insgesamt 5.041 Erkrankungen [35]. Die Angaben zur Prävalenz der Ösophaguskarzinome sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Tabelle 3-6: Angaben zur Prävalenz von Ösophaguskarzinomen (ICD-10 C15) im Jahr 2018 in Deutschland

Quelle	Gesamt	Männer	Frauen
1-Jahres-Prävalenz	5.041	3.773	1.268
5-Jahres-Prävalenz	13.626	10.342	3.284
Quelle: ZfKD-Datenbankabfrage [35] ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten			

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz

Bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigt sich, wie schon bei Betrachtung der Inzidenz, ein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die Prävalenz bei Männern beträgt etwa das Drei- bis Vierfache der Prävalenz bei Frauen (siehe Tabelle 3-6).

Die Verteilung der 5-Jahres-Prävalenz auf verschiedene Altersgruppen ist in Tabelle 3-7 und Abbildung 3-3 dargestellt. Zur Berechnung wurden die Zahlen für das Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) aus der ZfKD-Datenbank verwendet (Datenstand 21.12.2021) [35].

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2018 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Gesamt	Männer	Frauen
0–44	215	163	52
45–54	1.386	1.125	261
55–64	3.900	3.177	723
65–74	4.374	3.304	1.070
75+	3.751	2.573	1.178
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD [35] ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten			

Die 5-Jahres-Prävalenz nimmt in den höheren Altersklassen zu. Die höchste Prävalenz wird bei Männern in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen erreicht, bei den Frauen ist es die Altersgruppe ab 75 Jahren (siehe Tabelle 3-7 und Abbildung 3-3).

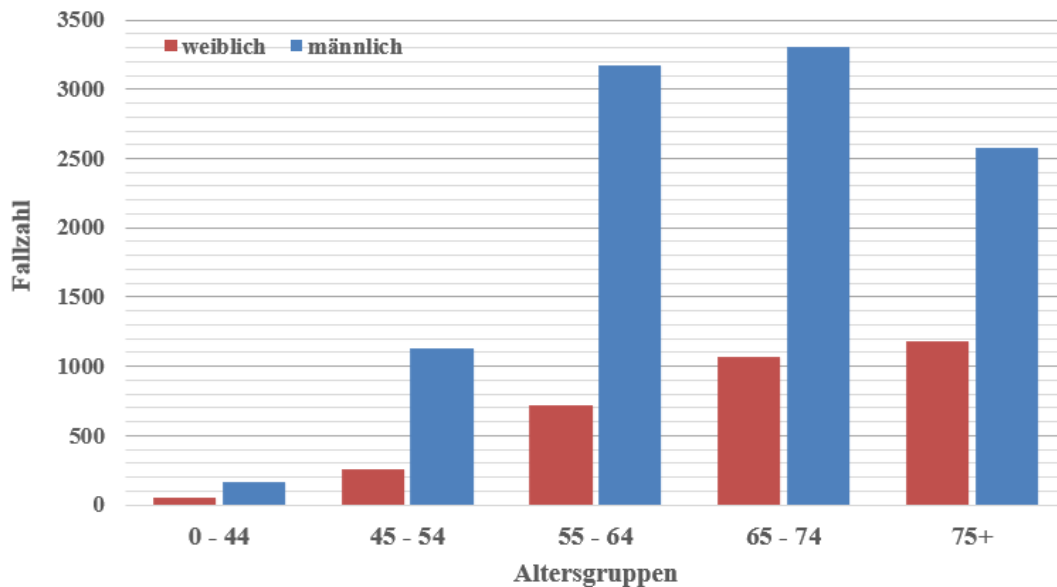


Abbildung 3-3: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2018 nach Altersgruppen [35]

Mortalität des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

Ösophaguskarzinome verursachen etwa 3 % aller Krebstodesfälle bei Männern und 1 % bei Frauen. Im Jahr 2020 verstarben 5.954 Personen an einem Ösophaguskarzinom (1.395 Frauen und 4.556 Männer) [36]. Die altersstandardisierten Sterberaten haben sich seit 1999 sowohl für Frauen als auch für Männer nur unwesentlich verändert [3].

Das Ösophaguskarzinom gehört mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 24 % bzw. 26 % für Frauen und Männer zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstigen Überlebensaussichten. Nur jeder dritte Tumor wird in einem noch frühen Stadium (UICC I/II) diagnostiziert [3].

Tabelle 3-8: Relatives Überleben von Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) für die Jahre 2017 bis 2018 in Deutschland

Überleben	Männer	Frauen
Relatives 5-Jahres-Überleben	26 %	24 %
Relatives 10-Jahres-Überleben	21 %	21 %

Quelle: Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018 [3]

Das Überleben der Patienten ist stark davon abhängig, in welchem Stadium die Erkrankung diagnostiziert wird. Angaben hierzu, getrennt nach Stadien, sind den Berichten des RKI zu entnehmen. Die Auswertungen des RKI zeigen, dass das relative Überleben von Patienten mit Ösophaguskarzinom im UICC-Stadium IV nach fünf Jahren lediglich noch 2,0 % bei Frauen und 3,0 % bei Männern beträgt (siehe Abbildung 3-4) [3].

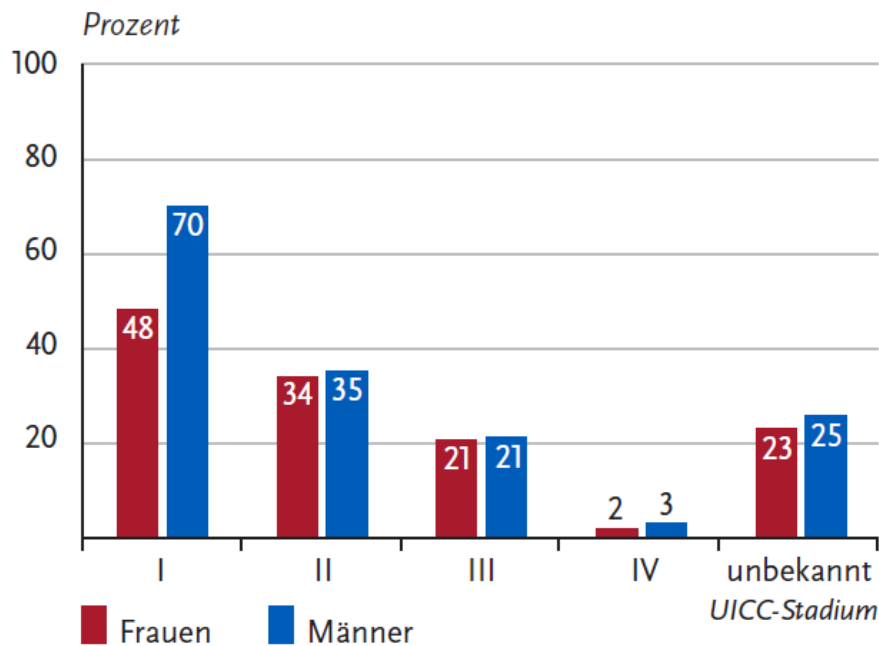


Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2016-2018 [3]

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

Die Entwicklung der Inzidenz wird im Folgenden anhand der mittleren jährlichen Veränderung der verfügbaren Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2018 geschätzt.

Prognose der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms

Für die Prognose der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten für die Jahre 2019 bis 2027, basierend auf den Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2018 prognostiziert. Es wurde dabei der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt [3]. Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) aller Altersgruppen der Frauen und Männer separat ermittelt [37, 38]. Deren mittlere jährliche Veränderung wurde von 2019 bis ins Jahr 2027 fortgeschrieben.

Tabelle 3-9: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 1999-2018

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
1999	5.167	4.029	1.138
2000	4.974	3.816	1.158
2001	5.334	4.110	1.224
2002	5.300	4.087	1.213
2003	5.548	4.349	1.199
2004	5.848	4.579	1.269
2005	6.062	4.662	1.400
2006	6.078	4.693	1.385
2007	6.242	4.883	1.359
2008	6.309	4.873	1.436
2009	6.402	5.011	1.391
2010	6.545	5.065	1.480
2011	6.528	5.057	1.471
2012	6.764	5.218	1.546
2013	6.583	5.100	1.483
2014	7.193	5.578	1.615
2015	7.273	5.682	1.591
2016	7.405	5.728	1.677
2017	7.259	5.595	1.664
2018	7.547	5.710	1.837
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD: [2] ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten			

Um die absolute Zahl an Neuerkrankungen zu berechnen, wurden die prognostizierten Inzidenzraten mit den prognostizierten jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. Für die Bevölkerungsprognosen ab 2021 wurde die 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2018 verwendet (G2-L2-W2; Variante 2). Dies entspricht der vom RKI verwendeten Variante der Bevölkerungsvorausberechnung in seinem aktuellen Bericht [3]. Daraus resultiert folgende Inzidenzprognose für das Ösophaguskarzinom in Deutschland (siehe Tabelle 3-10): [39]

Tabelle 3-10: Prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 2022-2027

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
2022	8.252	6.155	2.097
2023	8.427	6.261	2.166
2024	8.612	6.373	2.239
2025	8.802	6.490	2.311
2026	8.997	6.609	2.388
2027	9.192	6.727	2.465
Quelle: Excel Modell zur Berechnung: [40]			

Die Prognose zeigt eine geringfügige Steigerung der Gesamtinzidenz innerhalb der kommenden fünf Jahre, vor allem basierend auf der Bevölkerungsentwicklung. Dies war auch schon in den Jahren 1999 bis 2018 trotz Schwankungen, tendenziell der Fall. Des Weiteren könnten die vorherrschenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 3.2.1) vor allem hinsichtlich des Adenokarzinoms und eine frühere Diagnose prinzipiell ebenfalls zu einer höheren Zahl von inzidenten Patienten in der Zukunft führen [41, 42].

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

Prognose der Prävalenz des Ösophaguskarzinoms

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz auf Basis der in den letzten fünf Jahren beobachteten Entwicklung werden hier die Werte aus der ZfKD-Datenbank verwendet. Dafür werden die Daten zur 5-Jahres-Prävalenz der Ösophaguskarzinome (ICD-10 C15) aus den letzten fünf verfügbaren Jahren getrennt nach Geschlecht zu Grunde gelegt (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Prävalenz des Ösophaguskarzinoms 2014-2018

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
<i>5-Jahres-Prävalenz</i>			
2014	12.505	9.657	2.848
2015	13.067	10.042	3.025
2016	13.574	10.461	3.113
2017	13.714	10.563	3.151
2018	13.626	10.342	3.284
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD: [43] ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten			

Die in Tabelle 3-11 dargestellten Werte werden jeweils einer linearen Regression zugrunde gelegt. Der angenommene lineare Zusammenhang wird durch die folgenden Regressionsgleichungen beschrieben, wobei x das Jahr und y die Prävalenz bezeichnet.

5-Jahres-Prävalenz:

Männer: $y = 189,1x - 371.013$ ($R^2 = 0,6634$)

Frauen: $y = 99,8x - 198.113$ ($R^2 = 0,9531$)

Mit Hilfe der Regressionsgleichungen lassen sich die zu erwartenden Patientenzahlen für die Jahre 2022 bis 2027 prognostizieren. Die prognostizierten Zahlen sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Prognostizierte Prävalenz des Ösophaguskarzinoms 2022-2027

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
<i>5-Jahres-Prävalenz</i>			
2022	15.030	11.347	3.683
2023	15.319	11.536	3.782
2024	15.608	11.725	3.882
2025	15.897	11.915	3.982
2026	16.185	12.104	4.082
2027	16.474	12.293	4.182

Die prognostizierten 5-Jahres-Prävalenzen zeigen einen leichten Anstieg, der sich aus einer steigenden Prävalenz vor allem bei Frauen ergibt. Hierbei stellt die lineare Extrapolation eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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 in Kombination mit Ipilimumab	1.042 – 1.789	919 – 1.577
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Alle vorhergehenden Berechnungsschritte beruhen auf den exakten Werten. Abweichungen in den vorhergehenden Berechnungsschritten ergeben sich daher aufgrund von Rundungen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

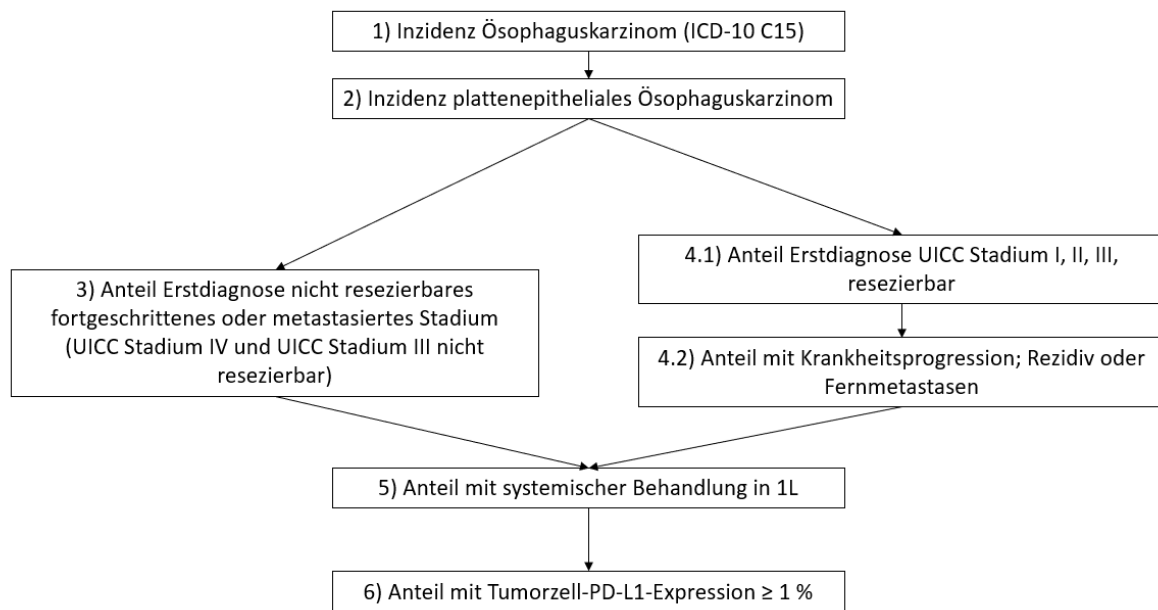
Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet sind erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung.

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

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

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

Ausgehend von der Größe der Patientenpopulation mit einem Ösophaguskarzinom wird die Größe der Zielpopulation, wie in Abbildung 3-5 illustriert, schrittweise bestimmt. Am Ende der Berechnungen wird der jeweilige Anteil der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ermittelt. Tabelle 3-13 fasst schließlich die Quantifizierung zusammen.



1L: Erste Therapielinie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*); PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*; UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs (*Union Internationale Contre le Cancer*)

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

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinom

Basierend auf der Prognose der Inzidenz zu Beginn des Kapitels werden 2.097 an einem Ösophaguskarzinom neuerkrankte Frauen bzw. 6.155 neuerkrankte Männer im Jahr 2022 ermittelt. Da der Anteil der Erwachsenen bei 100 % liegt (siehe Abschnitt 3.2.3), mussten für die Bestimmung der Patientenpopulation keine Altersgruppen spezifisch herausgerechnet werden.

In Summe ergibt sich für das Jahr 2022 eine geschätzte Anzahl von **8.252** Neuerkrankungen des Ösophaguskarzinoms.

Schritt 2: Anteil der Patienten mit plattenepitheliales Ösophaguskarzinom

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

Das RKI beschreibt die Verteilung der bösartigen Neubildungen der Speiseröhre nach histologischem Typ und Geschlecht in Deutschland zwischen 2015 und 2016 [5]. Werden die unbekannt Histologien herausgerechnet, ergibt sich ein Anteil an Patienten mit plattenepitheliales Ösophaguskarzinom von **60,2 %** bei Frauen und von **46,2 %** bei Männern.

Somit werden für das Jahr 2022 1.263 weibliche und 2.846 männliche Patienten mit ESCC (insgesamt **4.108** ESCC-Patienten) ermittelt.

Es wird erwartet, dass sich dieser Wert in Zukunft verkleinern wird, da eine Reduzierung der Anteile mit plattenepithelialer Histologie zugunsten der Adenokarzinom-Histologie zu beobachten ist [3, 41].

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

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

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

Schritt 3. Anteil der Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Eine Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zeigt den detaillierten Anteil der UICC-Stadien 0-IV bei Erstdiagnose des ESCC von 8.004 Patienten für die Jahre 2000 bis 2018 [14].

Gemäß dieser Auswertung befinden sich **35,6 %** der ESCC-Patienten bei Erstdiagnose im metastasierten Stadium bzw. Stadium IV [14]. Im Anwendungsgebiet von Nivolumab sind auch Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen Stadium enthalten. Dies entspricht Patienten im UICC-Stadium III mit einem nicht resezierbaren Tumor. Gemäß der Auswertung der ADT befinden sich **39,3 %** der Patienten bei Erstdiagnose im UICC-Stadium III.

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

Eine Auswertung der *National Cancer Data Base* (NCDB) aus den Vereinigten Staaten von Amerika (USA; *United States of America*) mit 16.386 ESCC-Patienten (Erstdiagnose zwischen 1998-2007) zeigt die verschiedenen Behandlungsmodalitäten (Operation, Radiochemotherapie + Operation, Radiochemotherapie alleine und keine Behandlung) aufgeteilt nach Histologie und UICC-Stadium [44]. Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass bei 31 % der Patienten mit ESCC im UICC-Stadium III der Tumor reseziert wird (Operation und Radiochemotherapie + Operation). Diese Angaben aus den USA werden durch eine deutsche Auswertung des TRM bestätigt, die eine Resezierbarkeit von 27,2 % aufführt (nicht

getrennt nach Histologie oder Stadien und daher nicht in die Berechnung mit einbezogen) [45]. Basierend auf dem Anteil von 31 % der Patienten aus den USA mit ESCC im UICC-Stadium III, bei welchen der Tumor reseziert wird, wird geschlussfolgert, dass bei **69,0 %** der Patienten die Tumoren nicht resezierbar sind. Dieser Anteil stellt insgesamt eine Überschätzung dar, da nicht alle Patienten mit einem potenziell resezierbaren Tumor auch tatsächlich reseziert werden.

Insgesamt ergibt sich somit ein Anteil von **62,7 %** ESCC-Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (39,3 % [UICC-Stadium III] x 69,0 % [Anteil nicht resezierbar] = 27,1 %; 27,1 % [UICC-Stadium III nicht resezierbar] + 35,6 % [UICC-Stadium IV] = 62,7 %). Dies entspricht insgesamt **2.578** Patienten.

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

Basierend auf der bereits oben verwendeten Auswertung der ADT befinden sich 7,1 % der Patienten mit ESCC bei Erstdiagnose im UICC-Stadium I, 18,0 % im Stadium II und 39,3 % im Stadium III [14]. Insgesamt befinden sich somit **64,4 %** der Patienten in den frühen bis fortgeschrittenen UICC Stadien I-III. Der obigen Auswertung der NCDB aus den USA ist zu entnehmen, dass **69 %** der Patienten im Stadium III potentiell nicht resezierbar sind [14, 44]. Dieser Anteil wurde bereits in Schritt 3.1 berücksichtigt und daher an dieser Stelle abgezogen. Es bleiben **37,3 %** übrig, die in den frühen Stadien erstdiagnostiziert werden (62,7 % der Patienten waren bei Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium). Dies entspricht einer Anzahl von **1.531** Patienten.

Schritt 4.2: Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen

Ungefähr die Hälfte (47,3 %) der Patienten, die in frühen UICC-Stadien mit einem ESCC erstdiagnostiziert werden, entwickeln nach einem Jahr ein Rezidiv [18].

Eine Auswertung des TRM mit insgesamt 4.046 Patienten ohne Präzisierung der Histologie im Zeitraum von 1998 bis 2020, analysiert die Zeit bis zum ersten Progressionsereignis nach Erstdiagnose (Lokalrezidive, lokoregionäre Rezidive oder Fernmetastasen) [18]. Demnach liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen nach fünf Jahren bei **67,9%**.

Eine Auswertung des Tumorzentrums Land Brandenburg e. V. (TZBB) mit insgesamt 705 Patienten (ebenfalls unabhängig von der Histologie) der Diagnosejahre 2003 bis 2007 zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen nach fünf Jahren bei **81,7 %** liegt [46].

Der Zeitraum von fünf Jahren wurde deshalb gewählt, um beide Register besser miteinander zu vergleichen. Im TRM sind Daten von 0 bis zu 15 Jahren verfügbar. Das Auftreten von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen steigt nach fünf Jahren dabei nur leicht an und erreicht ein Maximum von 71,1 % nach 15 Jahren [18]. Dies ist niedriger als der

Anteil in der Auswertung des TZBB und somit in der Spanne von 67,9 % bis 81,7 % bereits enthalten.

Es ergeben sich somit **1.039 – 1.251** ESCC-Patienten für das Jahr 2022, die in einem frühen bis fortgeschrittenen resezierbaren Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erleiden.

Diese Anzahl wird zu den Patienten, welche ihre Erstdiagnose im nicht resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasiertem Stadium erhalten haben, addiert (Untergrenze: $1.039 + 2.578 \approx 3.617$; Obergrenze: $1.251 + 2.578 \approx 3.828$). Somit werden für das Jahr 2022 insgesamt **3.617 – 3.828** Patienten mit einem nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten ESCC ermittelt.

Schritt 5 Anteil der Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie

Um den Anteil der ESCC-Patienten im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zu bestimmen, die eine systemische Behandlung als Erstlinientherapie erhalten, wurde eine von Kantar Health durchgeführte Auswertung einer retrospektiven, nicht-interventionellen Studie (Review von Patientenakten) unter 660 Ärzten in elf Ländern herangezogen. Diese Studie hatte das Ziel, die Behandlungsmuster und -merkmale von Patienten zu untersuchen, die eine Behandlung gegen ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Ösophaguskarzinom erhielten. Ausgewertet wurde dabei die Erstlinientherapie von 78 ESCC-Patienten aus Deutschland bzw. 384 ESCC-Patienten aus Europa (Vereinigtes Königreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien). Laut dieser Auswertung bekamen **87,2 %** der Patienten in Deutschland (89,6 % der Patienten in Europa) eine systemische Behandlung als palliative Erstlinientherapie. [29]

Eine weitere Auswertung des TZBB zeigt im UICC-Stadium IV einen Anteil von ca. 56 % der Patienten aus den Diagnosejahren 2008 bis 2012, die eine systemische Behandlung erhalten haben [46]. Diese Auswertung ist allerdings nicht detailliert ablesbar und nicht spezifisch für ESCC-Patienten und wird somit als Quelle nicht herangezogen.

Eine Auswertung des *Digestive Cancer Registry of Burgundy* (Frankreich) umfasst 483 Patienten mit ESCC, welche zwischen 2004 und 2013 diagnostiziert wurden. Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass **68,5 %** der Patienten im gesamten Diagnosezeitraum im metastasierten Setting eine systemische Behandlung erhalten haben (Chemotherapie oder Radiochemotherapie). [47] Bei Berücksichtigung beider Auswertungen (Kantar Health und *Digestive Cancer Registry of Burgundy*) entspricht dies einem Anteil von **68,5 – 87,2 %** und somit einer Anzahl von **2.476 - 3.338** Patienten.

Schritt 6 Anteil der Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % wurden Daten aus der o.g. Auswertung von Kantar Health herangezogen. Von den 78 ESCC Patienten aus Deutschland (383 ESCC Patienten aus Europa), wurden 35 Patienten (Europa: 128 Patienten) auf ihren PD-L1-Status getestet. Patienten mit unbekanntem Testergebnis (7 Patienten) wurden nicht in die Berechnung eingeschlossen. Von 28 Patienten (Europa: 95 Patienten) mit Testergebnis, hatten **53,6 % (Europa: 42,1 %)** einen positiven PD-L1 Status. Mangels alternativer Quellen aus Europa und Nordamerika, wird aus den beiden Prozentangaben aus Deutschland und Europa eine Spanne gebildet.

In der zulassungsrelevanten multizentrischen Phase III Studie CA209-648 fand sich bei einem Anteil von 48,8 % der eingeschlossenen Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %. Dieser Wert unterstützt die Aussage zum Anteil aus der obigen Kantar Health Auswertung, wird aber in die Berechnung nicht mit einbezogen, da klinische Studien meist durch ihre spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien nur eingeschränkt dafür geeignet sind, epidemiologische Werte zu ermitteln.

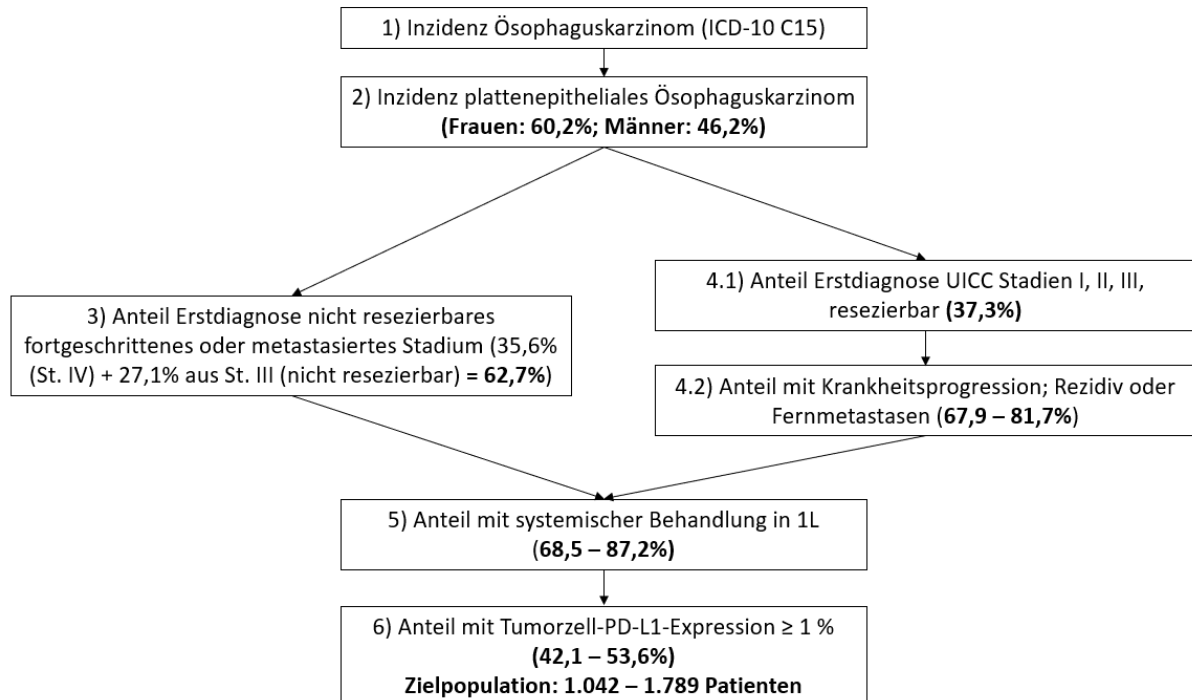
Es ergeben sich somit **1.042 – 1.789** Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten ESCC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen.

Zusammenfassung des Berechnungswegs

Die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2022 für das vorliegende Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung“ erfolgte in mehreren Schritten:

- 1) Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2022 (**8.252 Patienten**)
- 2) Davon Patienten mit plattenepithelialer Histologie (**4.108 Patienten**)
- 3) Davon ESCC-Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (**2.578 Patienten**)
 - 4.1) ESCC-Patienten mit Erstdiagnose in frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren) Stadien (UICC-Stadium I, II, III) (**1.531 Patienten**)
 - 4.2) Davon ESCC-Patienten mit Krankheitsprogression (Lokalrezidiv, Lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasen) (**1.039 – 1.251 Patienten**)
- Summe 3 + 4.2) ESCC Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Stadium (**3.617 – 3.828 Patienten**)
- 5) Davon ESCC-Patienten mit systemischer 1L-Behandlung (**2.476 – 3.338 Patienten**)

- 6) Davon ESCC-Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (**1.042 – 1.789** Patienten)



1L: Erste Therapielinie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*); PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*; UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs (*Union Internationale Contre le Cancer*)

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

FAZIT:

Die Zielpopulation für die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab umfasst für das Jahr 2022 **1.042 – 1.789 Patienten**.

Diese Spanne wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Diese Angabe ist in ihrer Größenordnung plausibel, stellt jedoch eine leichte Überschätzung dar (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Einfluss der Annahmen/Parameter auf die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Nivolumab

Parameter	Einfluss	Begründung
Anteil ESCC-Patienten im Stadium III mit nicht resezierbarem Tumor	Überschätzung	Bei 31 % der Patienten mit ESCC im UICC-Stadium III wird der Tumor reseziert. Daraus wird abgeleitet, dass bei 69 % der Patienten der Tumor nicht resezierbar ist [44]. Nicht alle Patienten mit einem potenziell resezierbaren Tumor werden auch tatsächlich reseziert. Der resultierende Anteil an Patienten, deren Tumor nicht resezierbar ist, stellt daher eine Überschätzung dar.
ESCC: Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (<i>Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i>); UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)		

Zusammenfassung: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Tabelle 3-15 fasst die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation entsprechend der oben dargestellten Herleitung zusammen. Der Anteil der GKV-Patienten wird aus der Anzahl der GK-Versicherten und der aktuellen Bevölkerungszahl berechnet. Die Anzahl der GK-Versicherten wird der aktuellen Übersicht der Kennzahlen und Faustformeln zur GKV entnommen, die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur Verfügung gestellt wird. Im Jahr 2020 waren hiernach 73.274.131 Personen in der GKV versichert [48]. Die Größe der Bevölkerung Deutschlands wird den Angaben des Statistischen Bundesamts (Destatis) entnommen, die auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 basieren. Danach lebten 83.155.031 Personen am 31.12.2020 in Deutschland [39]. Aus diesen beiden Angaben ergibt sich, dass **88,1 %** der Bevölkerung in der GK versichert sind. Dieser Anteil wurde im Folgenden auf die Zahlen der Patienten in der Zielpopulation angewendet, um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Untergrenze der Patientenzahl		Obergrenze der Patientenzahl	
	Gesamtzahl	GKV-Patienten	Gesamtzahl	GKV-Patienten
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	1.042	919	1.789	1.577
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Alle vorhergehenden Berechnungsschritte beruhen auf den exakten Werten. Abweichungen in den vorhergehenden Berechnungsschritten ergeben sich daher aufgrund von Rundungen. Die exakten Werte sind in einer Excel Tabelle als Quelle hinterlegt [40]				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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 in Kombination mit Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung	Erheblich	919 – 1.577
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist in Modul 4T dargestellt. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung ein erheblicher Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit Cisplatin und 5-FU.

Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 detailliert hergeleitet. Die Berechnung beruht auf den verfügbaren öffentlichen Angaben zur Inzidenz der Erkrankung sowie publizierten Daten zur Histologie, Verteilung der Krankheitsstadien bei Diagnosestellung, zum Anteil mit systemischer Therapie, zur Progressionsrate und zum Anteil der Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

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

Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Recherche auf den Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Insbesondere wurden Informationen aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ vom RKI und der GEKID entnommen. Die Internetrecherche umfasste ebenfalls Recherchen in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des ZfKD am RKI (www.krebsdaten.de). Die Angaben von Inzidenz und Prävalenz wurden aus

Datenbankabfragen beim ZfKD ermittelt, die am 14.02.2022 erfolgt sind. Die Angaben zur Mortalität wurden anhand der Daten vom statistischen Bundesamt ermittelt.

Für die Prognose der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten für die Jahre 2019 bis 2027, basierend auf den Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2018 prognostiziert. Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) aller Altersgruppen der Frauen und Männer separat ermittelt.

Für die Prognose der Prävalenz des Ösophaguskarzinoms in den Jahren 2022 bis 2027 wurden Daten aus den Jahren 2014 bis 2018 für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends herangezogen.

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

Der Anteil von Patienten mit plattenepithelialer Histologie wurde aus den Angaben des ZfKD am RKI geschätzt [5].

Detaillierte Angaben zu UICC-Stadien wurden einer Auswertung der ADT entnommen [14].

Der Anteil der Patienten mit systemischer Behandlung in fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien wurde sowohl aus Publikationen als auch durch eine von Kantar Health durchgeführte Auswertung einer retrospektiven, nicht-interventionellen Studie ermittelt [29, 47].

Der Anteil der Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ wurde der oben genannten Auswertung von Kantar Health entnommen [29].

Für die Bestimmung der Anteile der Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen wurde eine Auswertung des TRM und eine weitere Auswertung des TZBB verwendet [18, 46].

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen [48].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.04.2022]. 2022.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15) - Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht für die Jahre 1999-2018 [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.
3. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [online]. Stand: 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=DD127327DAC34DC6DAD85398879B3E8F.internet112?_blob=publicationFile [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.
4. Arnold, M., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Forman, D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut 2015; 64(3): 381-7.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom) [online]. Stand: 29.11.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.
6. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 3.0 [online]. Stand: 10.2021. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLI_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2021-11.pdf [Zugriff: 21.03.2022]. 2021.
7. Rafiq, R., Shah, I. A., Bhat, G. A., Lone, M. M., Islami, F. et al. Secondhand Smoking and the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High Incidence Region, Kashmir, India: A Case-control-observational Study. Medicine 2016; 95(1): e2340.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Cancer Report Chapter 2.3 Alcohol Consumption [online]. URL: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/WCR_2014_Chapter_2-3.pdf [Zugriff: 14.02.2022]. 2014.

9. Vioque, J., Barber, X., Bolumar, F., Porta, M., Santibanez, M. et al. Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC cancer* 2008; 8: 221.
10. Cook, M. B., Chow, W. H., Devesa, S. S. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *British journal of cancer* 2009; 101(5): 855-9.
11. Enzinger, P. C., Mayer, R. J. Esophageal cancer. *The New England journal of medicine* 2003; 349(23): 2241-52.
12. Domper Arnal, M. J., Ferrández Arenas, Á., Lanás Arbeloa, Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21(26): 7933-43.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Ösophaguskarzinom [online]. Stand: 04.2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 07.02.2022]. 2021.
14. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. Stand: 21.02.2020. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/8_boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D [Zugriff: 14.02.2022]. 2020.
15. Fetzner, U. K., Saada, G., Löhnert, M. Aktuelle Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms [online]. URL: <https://www.klinikumstadtsoest.de/downloads/Oesophagus-Chirurgie.pdf> [Zugriff: 14.02.2022]. 2018.
16. Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart (OSP). Leitlinie des OSP Stuttgart zur Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms [online]. URL: https://www.osp-stuttgart.de/files/osp_site/content/grafiken/inhalt/downloads/ll_oesophagus.pdf [Zugriff: 14.02.2022]. 2015.
17. Hubert J. Stein, Burkhardt H. von Rahden. PROGNOSTIC FACTORS IN SPECIFIC CANCERS; DIGESTIVE SYSTEM TUMORS; Chapter 12. Esophagus Cancer. In: Mary K. Gospodarowicz, Brian O'Sullivan, Leslie H. Sobin, editors.: *Prognostic Factors in Cancer*, 3rd Edition. Wiley. 2006.

18. Tumorregister München (TRM). Survival ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom [online]. Stand: 03.01.2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15_G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf [Zugriff: 14.02.2022]. 2022.

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

20. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2022 [online]. Stand: 11.02.2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 23.03.2022]. 2022.

21. Parry, K., Visser, E., van Rossum, P. S., Mohammad, N. H., Ruurda, J. P. et al. Prognosis and Treatment After Diagnosis of Recurrent Esophageal Carcinoma Following Esophagectomy with Curative Intent. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: S1292-300.

22. Dresner, S. M., Griffin, S. M. Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Br J Surg* 2000; 87(10): 1426-33.

23. Kunisaki, C., Makino, H., Takagawa, R., Yamamoto, N., Nagano, Y. et al. Surgical outcomes in esophageal cancer patients with tumor recurrence after curative esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(5): 802-10.

24. Blom, R. L., Lagarde, S. M., van Oudenaarde, K., Klinkenbijn, J. H., Hulshof, M. C. et al. Survival after recurrent esophageal carcinoma has not improved over the past 18 years. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(8): 2693-8.

25. Curvers, W. L., Alvarez Herrero, L., Wallace, M. B., Wong Kee Song, L. M., Ragnath, K. et al. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1106-14.

26. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 08.04.2022]. 2022.

27. Sun, J. M., Shen, L., Shah, M. A., Enzinger, P., Adenis, A. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2021; 398(10302): 759-771.

28. Metges, J.-P., Kato, K., Sun, J.-M., Shah, M. A., Enzinger, P. C. et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced esophageal cancer: Longer-term efficacy, safety, and quality-of-life results from the phase 3 KEYNOTE-590 study. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(4_suppl): 241-241.
29. Kantar Health. GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. Final Report. Germany. Study Report v1.0. Stand: 02.03.2020. 2020.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-376 Nivolumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. Stand: 17.05.2021. 2021.
31. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Chemotherapie-Medikamente: Wirkstoffe und Nebenwirkungen [online]. Stand: 26.01.2019. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie/nebenwirkungen.php> [Zugriff: 08.04.2022]. 2019.
32. Thallinger, C. M., Raderer, M., Hejna, M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(35): 4709-14.
33. Chau, I., Doki, Y., Ajani, J. A., Xu, J., Wyrwicz, L. et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(18_suppl): LBA4001-LBA4001.
34. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15) - Fallzahlen in Deutschland nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2018 [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.
35. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen Speiseröhre (C15) - Fallzahlen in Deutschland nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2018 [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.

36. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation - 2020 [online]. Stand: 29.11.2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachenstatistik-5232101207015.html> [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.
37. Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J., Midthune, D. N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in medicine* 2000; 19(3): 335-51.
38. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15) - Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.
39. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2020 [online]. Stand: 21.06.2021. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=61903449&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=81854946 [Zugriff: 15.02.2022]. 2021.
40. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Nivolumab - Indikationsgebiet: Nicht resezierbares fortgeschrittenes, rezidiviertes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$; Erstlinienbehandlung. 2022.
41. Arnold, M., Laversanne, M., Brown, L. M., Devesa, S. S., Bray, F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *The American journal of gastroenterology* 2017; 112(8): 1247-1255.
42. Bollsweiler, E., Holscher, A. H. [Carcinoma of the esophagus--actual epidemiology in Germany]. *Onkologie* 2001; 24(2): 180-4.
43. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenzen Speiseröhre (C15) - Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht für die Jahre 2014-2018 [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.

44. Merkow, R. P., Bilimoria, K. Y., McCarter, M. D., Chow, W. B., Gordon, H. S. et al. Effect of histologic subtype on treatment and outcomes for esophageal cancer in the United States. *Cancer* 2012; 118(13): 3268-76.
45. Schlesinger-Raab, A., Werner, J., Friess, H., Hölzel, D., Engel, J. Age and Outcome in Gastrointestinal Cancers: A Population-Based Evaluation of Oesophageal, Gastric and Colorectal Cancer. *Visc Med* 2017; 33(4): 245-253.
46. Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. Qualitätsbericht Onkologie 2013 - Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister 2013.
47. Jooste, V., Manfredi, S., Napoleon, M., Drouillard, A., Marref, I. et al. Patterns of care and outcomes in oesophageal cancer. *Digestive and Liver Disease* 2018; 50(11): 1238-1243.
48. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 [online]. Stand: 24.03.2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung.	<u>Nivolumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen Oder 21-Tage-Zyklus: 360 mg i.v. alle 3 Wochen	26,1 oder 17,4	1
		<u>Ipilimumab:</u> 42-Tage-Zyklus: 1 mg/kg KG i.v. alle 6 Wochen	8,7	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung.	<u>Cisplatin:</u> 21-28-Tage-Zyklus: 80-120 mg/m ² KOF i.v. alle 3-4 Wochen	13,0 - 17,4	1
		<u>5 Fluorouracil:</u> 21-28-Tage-Zyklus: 5 x 800 - 1.000 mg/m ² KOF i.v. alle 3-4 Wochen	13,0 - 17,4	5
i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter, PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Der in Tabelle 3-17 angegebene Behandlungsmodus für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab entspricht der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von OPDIVO® für die zu bewertende Indikation [1].

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab entweder einmal alle zwei Wochen oder alle drei Wochen und Ipilimumab einmal alle sechs Wochen als intravenöse (i.v.) Infusion zu verabreichen. Werden beide Arzneimittel verabreicht, wird zunächst Nivolumab intravenös infundiert, gefolgt von Ipilimumab. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder Behandlungsunterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. [1, 2]

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag pro Zyklus. Die Behandlung soll so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird oder bis zu 24 Monate. Für die Berechnung wird die maximal mögliche Anzahl von 26,1 Zyklen oder 17,4 Zyklen für Nivolumab und 8,7 Zyklen für Ipilimumab pro Jahr angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Cisplatin

Cisplatin ist gemäß Fachinformation zur Kombinationschemotherapie bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen indiziert [3]. Laut Fachinformation wird Cisplatin als Monotherapie in einer Dosierung von 50 – 120 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle drei bis vier Wochen angewendet, in Chemotherapie-Kombinationen kann diese Dosis laut Fachinformation reduziert werden. In der Studie CA209-648 wurde Cisplatin gemäß den Empfehlungen der *Japan Esophageal Oncology Group* (JEOG) und klinischer Behandlungspraxis in USA und Europa alle vier Wochen in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF gegeben [4-7]. Um der klinischen Behandlungspraxis und den Angaben in den verschiedenen Fachinformationen gerecht zu werden, wird eine Spanne von 80 – 120 mg Cisplatin bei einer Zyklusdauer von drei bis vier Wochen zur Berechnung der Therapiekosten von Cisplatin verwendet.

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag pro Zyklus. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 13,0 – 17,4 Zyklen pro Jahr angenommen.

5-Fluorouracil

5-FU ist gemäß Fachinformation in Kombination mit Cisplatin zur Therapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms indiziert [8]. Laut Fachinformation wird 5-FU als Dauerinfusion in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus alle drei bis vier Wochen angewendet. In der Studie CA209-648 wurde 5-FU gemäß den Empfehlungen der JEOG und der NCCN alle vier Wochen für fünf Tage in einer

Dosierung von 800 mg/m² KOF gegeben [4-7]. Folglich wird eine Spanne von 800 – 1.000 mg bei einer Zyklusdauer von drei bis vier Wochen zur Berechnung der Therapiekosten von 5-FU verwendet.

Für die Berechnung ergeben sich aus den Angaben in der Fachinformation fünf Behandlungstage pro Zyklus. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 13,0 – 17,4 Zyklen pro Jahr angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung.	<u>Nivolumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 3 mg/kg KG alle 2 Wochen Oder 21-Tage-Zyklus: 360 mg alle 3 Wochen	26,1 oder 17,4
		<u>Ipilimumab:</u> 42-Tage-Zyklus: 1 mg/kg KG i.v. alle 6 Wochen	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung.	<u>Cisplatin:</u> 21-28-Tage-Zyklus: 80-120 mg/m ² KOF i.v. alle 3-4 Wochen	13,0 - 17,4
		<u>5 Fluorouracil:</u> 21-28-Tage-Zyklus:	65,0 - 87,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		5 x 800 - 1.000 mg/m ² KOF i.v. alle 3-4 Wochen	
i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche, PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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.

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		<u>5-Fluorouracil:</u> 65,0-87,0	2.000 mg i.v. (800-1.000 mg/m ² KOF entspricht 1.520 mg- 1.900 mg; 2 x 1.000 mg Durchstechflasche)	130.000 mg- 174.000 mg (130x1.000 mg- 174x1.000 mg)
kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Arzneimittel hängt von den Dosierungsangaben in den Fachinformationen, der Anzahl der Zyklen sowie der Definition des unisex-Standardpatienten ab [1-3, 8].

Nivolumab wird bei der 2-wöchentlichen Gabe körperlengewichtsabhängig dosiert, Ipilimumab wird immer körperlengewichtsabhängig dosiert. Cisplatin und 5-FU werden abhängig von der Körperoberfläche (KOF) dosiert. Für die Wirkstoffe wird basierend auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße (H) von 1,72 m und einem durchschnittlichen KG von 77,0 kg zugrunde gelegt [9]. Für die KOF [m²] resultiert entsprechend der Formel von Du Bois & Du Bois [10]:

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

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von OPDIVO® entweder alle zwei Wochen in einer Dosis von 3 mg/kg KG oder alle drei Wochen in einer Dosis von 360 mg infundiert [1]. Wenn das durchschnittliche KG von 77,0 kg zugrunde gelegt wird, errechnet sich eine benötigte Dosis von 231 mg Nivolumab. Dies entspricht bei einer Gabe alle zwei Wochen je Behandlungstag zwei Durchstechflaschen à 120 mg. Bei Gabe der Fixdosis alle drei Wochen werden drei Durchstechflaschen à 120 mg benötigt. Die Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden für Nivolumab pro Patient 52,2 Durchstechflaschen à 120 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Ipilimumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von OPDIVO® alle sechs Wochen in einer Dosis von 1 mg/kg KG infundiert [1]. Wenn das durchschnittliche KG von 77,0 kg zugrunde gelegt wird, errechnet sich eine benötigte Dosis von 77 mg Ipilimumab. Dies entspricht je Behandlungstag zwei Durchstechflaschen à 50 mg. Die Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden für Ipilimumab pro Patient 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Behandlungsmodus von Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend der Angaben der Fachinformation alle drei bis vier Wochen in einer Dosierung von 50 – 120 mg/m² KOF angewendet, in Chemotherapie-Kombinationen kann diese Dosis laut Fachinformation reduziert werden[3]. Um der klinischen Behandlungspraxis und den Angaben in den verschiedenen Fachinformationen gerecht zu werden, wird eine Spanne von 80 – 120 mg Cisplatin bei einer Zyklusdauer von drei bis vier Wochen zur Berechnung der Therapiekosten von Cisplatin verwendet. Bei einer Gabe von 80 - 120 mg/m² KOF errechnet sich eine Dosis von 152 - 228 mg Cisplatin, wenn die durchschnittliche KOF von 1,90 m² eingesetzt wird, die auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [9] und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois [10] basiert.

Dies entspricht je Behandlungstag einer Spanne von mindestens einer Durchstechflasche à 10 mg, einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 100 mg bis maximal einer Durchstechflasche à 50 mg und zwei Durchstechflaschen à 100 mg.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient mindestens 13,0 Durchstechflaschen à 10 mg, 13,0 Durchstechflaschen à 50 mg und 13,0 Durchstechflaschen à 100 mg und maximal 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg und 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt.

5-Fluorouracil

5-FU wird entsprechend gängiger Behandlungspraxis und der Angaben der Fachinformation alle drei bis vier Wochen jeweils an Tag 1 - 5 in einer Dosierung von 800 - 1.000 mg/m² KOF angewendet [6-8]. Daraus errechnet sich eine Dosis von 1.520 – 1.900 mg 5-FU, wenn die durchschnittliche KOF von 1,90 m² eingesetzt wird, die auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [9] und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois [10] basiert.

Dies entspricht je Behandlungstag zwei Durchstechflaschen à 1.000 mg.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden für 5-FU pro Patient 130,0 - 174,0 Durchstechflaschen à 1.000 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt (eine Packung enthält fünf Durchstechflaschen).

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nivolumab (OPDIVO® 120 mg 1 Durchstechflasche)	1.546,93 €	1.460,11 € (1,77 € ¹ ; 85,05 € ²)
Ipilimumab (YERVOY® 50 mg 1 Durchstechflasche)	3.489,20 €	3.291,45 € (1,77 € ¹ ; 195,98 € ²)
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)		
Cisplatin (NeoCorp® 10 mg 1 Durchstechflasche)	18,56 €	16,44 € (1,77 € ¹ ; 0,35 € ²)
Cisplatin (NeoCorp® 50 mg 1 Durchstechflasche)	47,70 €	41,32 € (1,77 € ¹ ; 1,73 € ² ; 2,88 € ³)
Cisplatin (NeoCorp® 100 mg 1 Durchstechflasche)	84,10 €	73,11 € (1,77 € ¹ ; 3,46 € ² ; 5,76 € ³)
Cisplatin (Accord 50 mg 1 Durchstechflasche)	47,67 €	44,17 € (1,77 € ¹ ; 1,73 € ²)
Cisplatin (Accord 100 mg 1 Durchstechflasche)	76,55 €	71,68 € (1,77 € ¹ ; 3,10 € ²)
5-Fluorouracil (Ribofluor® 1.000 mg 5x1 Durchstechflasche)	37,41 €	33,57 € ³ (1,77 € ¹ ; 2,07 € ⁴)
¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) ² Rabatt nach § 130a Abs. 1 und Abs. 3a SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) ³ Rabatt nach § 130 a Abs. 3b SGB V (Rabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel) ⁴ Dieser Wirkstoff unterliegt einem Festbetrag nach § 35 SGB V. Daher wird in der Berechnung der Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) und der fiktive Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) abgezogen ⁵ Herleitung des Rabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V unter Verwendung des Festbetrags nach § 35 SGB V als fiktiver Apothekenabgabepreis		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Die Angaben in Tabelle 3-20 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden jeweils die aktuellen Apothekenabgabepreise entsprechend der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.02.2022 berücksichtigt [11].

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

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

Die Preise der nachfolgend angegebenen Packungen entsprechen somit immer der Perspektive der GKV.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärke und Packungsgröße von OPDIVO 10 mg/ml 12 ml (eine Durchstechflasche) mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen [11]. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 1.460,11 € für eine Packung OPDIVO 10 mg/ml 12 ml (eine Durchstechflasche à 120 mg).

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab

Die Berechnung der Kosten von Ipilimumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärke und Packungsgröße von YERVOY® 50 mg (eine Durchstechflasche) mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 3.291,45 € für eine Packung YERVOY® 50 mg.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Berechnung der Kosten von Cisplatin wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von mindestens Cisplatin NeoCorp® 10mg (eine Durchstechflasche), Cisplatin NeoCorp® 50mg (eine Durchstechflasche) und Cisplatin NeoCorp® 100 mg (eine Durchstechflasche) und höchstens Cisplatin Accord 50mg (eine Durchstechflasche) und Cisplatin Accord 100 mg (zwei Durchstechflaschen). mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen. Nach Abzug der gesetzlich

vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 16,44 € für Cisplatin NeoCorp® 10 mg, 41,32 € für Cisplatin NeoCorp® 50 mg und 73,11 € für Cisplatin NeoCorp® 100 mg, sowie von 44,17 € für Cisplatin Accord 50 mg und 71,68 € für Cisplatin Accord 100 mg.

Angaben zu den Kosten von 5-Fluorouracil

Die Berechnung der Kosten von 5-FU wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärke und Packungsgröße von Ribofluor® 1.000 mg (5x1 Durchstechflasche) mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen.

5-FU unterliegt einem Festbetrag nach § 35 SGB V. Der Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V wird unter Verwendung des Festbetrags nach § 35 SGB V als fiktiver Apothekenabgabepreis hergeleitet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 33,57 € für eine Packung Ribofluor® 1.000 mg (5x1 Durchstechflasche).

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 3 mg/kg KG	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	26,1	1.853,10 €
Nivolumab 360 mg		71,00 €	1	17,4	1.235,40 €
+ Ipilimumab		71,00 €	1	8,7	617,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
+ Cisplatin	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	13,0 – 17,4	1.053,00 € - 1.409,40 €
+ 5-Fluorouracil		81,00 €	5	65,0 – 87,0	5.265,00 € - 7.047,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung [12-14].					

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. [15, 16]).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 24. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01. März 2022) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des AVP an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

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

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe abgebildet [12-14].

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 3-22 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung.	entfällt	entfällt	entfällt
		entfällt	entfällt	entfällt

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung.	<u>Begleitmedikation¹:</u> Antiemese <i>Akute Phase</i> (Tag 1 des Zyklus) 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1 x/Tag, i.v.)	1	13,0 – 17,4
		NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag)	1	13,0 – 17,4
		Dexamethason 12 mg/Tag, oral	1	13,0 – 17,4
		<i>Verzögerte Phase</i> (Tag 2 – 4 des Zyklus) Aprepitant 80 mg/Tag, Tag 2 – 3	2	26,0 – 34,8
		Dexamethason 8 mg/Tag, oral	3	39,0 – 52,2
		<u>Begleitmedikation:</u> Prä- und Posthydratation mit NaCl 0,9 %, 3–4,4 l/Tag	1	13,0 – 17,4
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol-Lösung 10 %, 37,5 g/Tag	1	13,0 – 17,4
	<u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellenaudio- metrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1	13,0 – 17,4	
+ 5-Fluorouracil		entfällt	entfällt	entfällt
<p>5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin 3; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; NaCl: Natriumchlorid, NK₁: Neurokinin 1; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>; RA: Rezeptorantagonist</p> <p>¹ Antiemetische Begleitmedikation für hoch emetogene Therapie laut Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie [3, 17], der frühen Nutzenbewertung von Rolapitant [18] und der Fachinformation von Aprepitant [19].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nachfolgend werden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die jeweiligen Therapien beschrieben.

Begleitmedikation für die Therapie mit Cisplatin:

Antiemese

Laut Fachinformation ist bei der Verabreichung von Cisplatin auf eine ausreichende antiemetische Therapie, am besten mit Serotonin-Rezeptorantagonisten (5-Hydroxytryptamin 3 [5-HT₃]-Rezeptor-antagonisten) mit oder ohne Dexamethason zu achten [3]. Der G-BA bestätigt, dass in der klinischen Praxis vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert ist. BMS nimmt zur Kenntnis, dass der G-BA die Kosten für die Antiemese nicht beziffert, da aus seiner Sicht in der Fachinformation von Cisplatin keine konkretisierenden Angaben hierzu gemacht werden [20]. Ausgehend von der dargestellten Information aus der Fachinformation lassen sich unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten aus Sicht von BMS hinreichend konkrete Angaben zur Bestimmung der Kosten machen. Die Herleitung des insgesamt günstigsten antiemetischen Begleitschemas folgt den Angaben der Nutzenbewertung von Nivolumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen [21].

Folgendes antiemetisches Begleitmedikationsschema ist insgesamt am günstigsten: Die Kombination aus dem Neurokinin 1 (NK₁)-Rezeptorantagonisten Aprepitant, dem 5-HT₃-Rezeptor-antagonisten Granisetron (1 mg i.v.) und Dexamethason, gefolgt von Aprepitant und Dexamethason in der verzögerten Phase:

- Akute Phase (Tag 1 des Zyklus):
 - 125 mg Aprepitant
 - Standarddosis des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Unter den 5-HT₃-Rezeptor-antagonisten ist Granisetron 1 mg i.v. am günstigsten. Das kostenintensivste i.v.-Therapieschema von Granisetron ist 3 mg. Mittels dieser beiden Therapieschemata wird der Kostenbereich für den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten dargestellt.
 - 12 mg Dexamethason oral
- Verzögerte Phase (Tag 2 – 4 des Zyklus)
 - 80 mg Aprepitant 1-mal pro Tag am Tag 2 und 3
 - 8 mg Dexamethason oral 1-mal pro Tag.

Für Dexamethason in der akuten und verzögerten Phase wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zu Rolapitant die Präparate mit 8 mg herangezogen. Die Tabletten sind teilbar. Die Packungen mit 10, 20 und 100 Tabletten von DEXAMETHASON JENAPHARM (8 mg) wurden als günstigste und therapiegerechte Packung bzw. Packungsgrößenkombination inkl. Verwurf angesetzt [18, 22].

Pro Zyklus ergeben sich in der akuten Phase ein Behandlungstag mit einer Aprepitant-, Granisetron- und Dexamethason-Begleitmedikation sowie in der verzögerten Phase zwei Behandlungstage mit einer Aprepitant-Begleitmedikation bzw. drei Behandlungstage mit einer Dexamethason-Begleitmedikation. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Prä- und Posthydratation

Gemäß der Fachinformation für Cisplatin ist bei einer Cisplatin-Therapie eine Prä- und Posthydratation mit isotonischer Natriumchloridlösung 0,9 % und eine Prämedikation in Form einer forcierten Diurese mit 10 %iger Mannitollösung angezeigt [23]. Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis pro Tagesdosis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt [11].

Um schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen zu verhindern, muss gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation gesorgt werden [23]. Etwa sechs bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit 0,9%iger Natriumchloridlösung als i.v. Infusion von 100 – 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden erforderlich, insgesamt mindestens ein Liter [23]. Nach der Anwendung von Cisplatin werden weitere zwei Liter über sechs bis zwölf Stunden infundiert. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von 3 – 4,4 Litern Natriumchloridlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist. Bei einer Anzahl von 13,0 – 17,4 Infusionen pro Patient ergibt sich somit ein Verbrauch von mind. 39,0 Infusionsflaschen à 1.000 ml bis max. 69,6 Infusionsflaschen à 1.000 ml plus 17,4 Infusionsflaschen à 500 ml.

Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol (10 % Infusionslösung)

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KOF liegen [23]. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe einer 10%igen Mannitollösung (37,5 g/Tag) eingeleitet. Pro Anwendung werden somit 375 ml Mannitollösung 10 % benötigt (entspricht einer Infusionsflasche à 500 ml). Bei einer Anzahl von 13,0 - 17,4 Infusionen pro Patient ergibt sich somit ein Verbrauch von 13,0 – 17,4 Infusionsflaschen à 500 ml.

Tonschwellenaudiometrische Untersuchung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist eine sorgfältige Untersuchung des Gehörorgans (inkl. Audiogramm) sowohl vor Behandlungsbeginn als auch vor jedem therapeutischen Wiederholungskurs nötig [3]. Es ergibt sich ein Untersuchungstag mit einer

Tonschwellenaudiometrischen Prädiagnostik pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenzahl.

Weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, 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. Regelmäßige 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 [15].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Cisplatin (13,0 – 17,4 Zyklen):	
<u>Begleitmedikation: Antiemese¹</u> <u>Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase</u> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) ²	(10,80 € – 20,76 € plus
NK ₁ -RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2 – 3) ³	38,06 € plus
Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2 – 4 ⁴	6,18 € - 6,48 €) pro Zyklus
<u>Begleitmedikation: Prä- und Posthydratation</u> Natriumchloridlösung 0,9 %, 3 - 4,4 l/Tag ⁵	9,77 € - 15,12 € pro Behandlungstag
<u>Begleitmedikation: Forcierte Diurese</u> Mannitollösung 10 %, 37,5 g/Tag ⁶	9,11 € pro Behandlungstag
<u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	16,45 € pro Zyklus
Summe	90,37 € - 105,98 € (gesamt)
<p>Quelle [11] Stand: 15.02.2022</p> <p>5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin 3; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; l: Liter; mg: Milligramm; NaCl: Natriumchlorid, NK₁: Neurokinin 1; RA: Rezeptorantagonist</p> <p>¹ Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet: Es wurden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die Kosten ergaben sich aus der entsprechenden Zyklusanzahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen war [18, 24]. Somit wurden die Kosten pro Leistung durch Division der GKV-Kosten der günstigsten benötigten Packung(en) pro Jahr durch die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ermittelt.</p> <p>² Folgende Arzneimittel werden herangezogen: KEVATRIL 1 mg/1 ml Injektionslösung (Granisetron), 5x 1 ml: Herstellerabgabepreis: 65,41 €, Festbetrag: 55,09 €, GKV-Kosten: 46,78 €; KEVATRIL 3 mg/3 ml Injektionslösung (Granisetron) 5x 3 ml: Herstellerabgabepreis: 104,09 €, Festbetrag: 102,47 €, GKV-Kosten: 90,29 €</p> <p>Abhängig von der Zyklenanzahl und der Dosierung werden folgende Packungsgrößenkombinationen pro Jahr benötigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13,0 Zyklen: 3 Packungen 5 x 1 ml • 17,4 Zyklen: 4 Packungen 5 x 3 ml <p>³ EMEND 125 mg/80 mg (Aprepitant), 3 Hartkapseln zu 125 mg und 80 mg: Herstellerabgabepreis: 63,47 €, Festbetrag: 46,18 €, GKV-Kosten: 38,06 €</p> <p>⁴ Folgende Arzneimittel werden herangezogen: DEXAMETHASON JENAPHARM 100 Tabletten zu 8 mg: Herstellerabgabepreis: 88,66 €, Festbetrag: 123,37 €, GKV-Kosten: 112,73 €, DEXAMETHASON JENAPHARM 50 Tabletten zu 8 mg: Herstellerabgabepreis: 44,14 €, Festbetrag: 67,08 €, GKV-Kosten: 60,90 €, DEXAMETHASON JENAPHARM 10 Tabletten zu 8 mg: Herstellerabgabepreis: 8,50 €, Festbetrag: 22,03 €, GKV-Kosten: 19,41 €</p>	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<p>Abhängig von der Zyklenanzahl werden folgende Packungsgrößenkombinationen pro Jahr benötigt (Tabletten sind teilbar):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13,0 Zyklen: 1 x 50 Tabletten und 1 x 10 Tabletten • 17,4 Zyklen: 1 x 100 Tabletten <p>⁵ 10%-ige Mannitol Serumwerk Bernburg 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis: 106,22 €, GKV-Kosten: 91,10 €.</p> <p>⁶ ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO Pharmaceuticals 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis: 22,72 €, GKV-Kosten: 20,89 €.</p> <p>ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO Pharmaceuticals 10 Infusionslösungen zu 1.000 ml: Apothekenabgabepreis: 35,47 €, GKV-Kosten: 32,58 €.</p> <p>Je Behandlungstag sind drei Infusionslösungen zu 1.000 ml bis vier Infusionslösungen zu 1.000 ml plus eine Infusionslösung zu 500 ml einzusetzen.</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten für Arzneimittel als zusätzlich notwendige GKV-Leistung entspricht derjenigen für Arzneimittel des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT (siehe Abschnitt 3.3.3).

Beim Vorliegen von Festbeträgen, wurde der Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerrabatt, aktuell 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) abgezogen.

Für die Tonschwellenaudiometrische Untersuchung, die bei einer Therapie mit Cisplatin notwendig ist, kann gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) 09320 ein Betrag von 16,45 € abgerechnet werden [25].

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung.	entfällt	
		entfällt	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung.	<u>Begleitmedikation:</u> Antiemese ¹ <i>Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase</i> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2 – 3) Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2 – 4	715,43 € - 1.136,13 €
		<u>Begleitmedikation:</u> Prä- und Posthydratation mit NaCl 0,9%, 3–4,4 l/Tag	127,06 € - 263,11 €
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol-Lösung 10%, 37,5 g/Tag	118,43 € - 158,51 €
		<u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellen- audiometrische Untersuchung (EBM- Ziffer: 09320)	213,85 € - 286,23 €
		Summe:	1.174,77 € - 1.843,98 €

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
+ 5-Fluorouracil		entfällt	
5-HT ₃ : 5-Hydroxytryptamin 3; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NaCl: Natriumchlorid; i.v.: Intravenös; NK ₁ : Neurokinin 1; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; RA: Rezeptorantagonist ¹ Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK ₁ -Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet. Details dazu: siehe vorherige Tabelle.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 3 mg/kg KG + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung.	76.217,74 €	Nicht zutreffend	1.853,10 €	78.070,84 €
		57.271,23 €	Nicht zutreffend	617,70 €	57.888,93 €
				Summe:	135.959,77 €
Nivolumab 360 mg + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung.	76.217,74 €	Nicht zutreffend	1.235,40 €	77.453,14 €
		57.271,23 €	Nicht zutreffend	617,70 €	57.888,93 €
				Summe:	135.342,07 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung.	1.701,31 € - 3.263,02 €	1.174,77 € - 1.843,98 €	1.053,00 € - 1.409,40 €	3.929,08 € - 6.516,41 €
+ 5-Fluorouracil		872,82 € - 1.168,24 €	Nicht zutreffend	5.265,00 € - 7.047,00 €	6.137,82 € - 8.215,24 €
				Summe:	10.066,90 € - 14.731,64 €
Quelle [26] Stand: 15.02.2022 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>					

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.

Für Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stellt eine palliative fluoropyrimidin- und platinbasierte systemische Chemotherapie die Standard-Erstlinientherapie dar (siehe Abschnitt 3.2.2) [6, 27-29]. Zudem wurde im Juni 2021 Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen

nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) zugelassen [30]. Mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde erstmals eine Chemotherapie-freie Kombination von zwei Immunonkologika in der vorliegend betrachteten Indikation in Deutschland zugelassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dem bisherigen Standard im Anwendungsgebiet (fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie) bezüglich Gesamtüberleben und gesundheitsbezogener Lebensqualität überlegen (siehe Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4). Aufgrund der sehr guten Daten für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist davon auszugehen, dass viele Patienten diese Therapieoption erhalten werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Es liegen keine belastbaren Daten dazu vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Ferner stehen diesen Patienten bereits Therapieoptionen zur Verfügung (siehe vorheriger Absatz). 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 Ipilimumab erhalten werden, möglicherweise geringer als die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf den zu erwartenden Versorgungsanteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dargestellt:

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Ein Teil der Patienten in der Zielpopulation wird keine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhalten. Mögliche Gründe hierfür sind:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen die Immuntherapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, insbesondere wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsspektrums oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

In den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab sind als Kontraindikationen lediglich „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile“ angegeben [1, 2]. Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund dieser Einschränkung nur sehr wenige Patienten keine Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab erhalten werden.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab konnten bislang innerhalb der Zulassungsstudie CA209-648 für die Indikation Ösophaguskarzinom gewonnen werden. In der Studie brachen 30,4 % der Patienten mit positiver PD-L1 Tumorzell (TC; *Tumor Cells*)-Expression unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab die Therapie aufgrund von UE ab (siehe Modul 4T, Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Die Gesamtrate der Therapieabbrüche lag bei 98,7 %, wobei der häufigste Grund für das Beenden der Therapie die Krankheitsprogression (51,3 %) oder die Toxizität der Studienmedikation (22,2 %) war.[4]

Versorgungssituation mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Die derzeitige Behandlung von Patienten mit rezidierten oder metastasierten Tumoren erfolgt palliativ mit der Zielsetzung, das Leben der Patienten zu verlängern und deren Lebensqualität zu erhalten. Die Autoren der deutschen S3-Leitlinie empfehlen in dieser Situation die Kombination aus Cisplatin und einem Fluoropyrimidin, welche in Deutschland auch mehrheitlich im Rahmen einer Erstlinientherapie eingesetzt wird [28, 31].

Ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet wird keine Therapie mit der zVT erhalten. Die möglichen Gründe hierfür sind im Wesentlichen die gleichen wie diejenigen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie zusätzlich die Kontraindikationen für Cisplatin und 5-FU.

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 Cisplatin-bedingter Neuropathie, mit akuten Infektionen und in Kombination mit Lebendimpfstoffen [3].

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 Allgemeinzustand; schwangeren und stillenden Frauen; im zeitlichen Zusammenhang mit aktiven Impfungen, bekanntem, vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel [8].

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verwaltungsdaten 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.

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

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen und der Angaben im Studienbericht der Studie CA209-648 ermittelt worden.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Suche in der Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2022) ermittelt. Der resultierende AVP ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert. Den Kosten pro Packung liegt der gültige

Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2022 in Höhe von 19 % zugrunde.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen. Die Kosten für die Prämedikation wurden ebenfalls durch eine Suche in der Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2022) ermittelt.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.04.2022]. 2022.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 19.04.2022]. 2022.
3. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.03.2022]. 2018.
4. Bristol-Myers Squibb. Primary Clinical Study Report for Study CA209648 A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Stand: 08.06.2021. 2021.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A21-144 [online]. Stand: 01.04.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5206/2021-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-751.pdf [Zugriff: 12.04.2022]. 2022.

6. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2022 [online]. Stand: 11.02.2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 23.03.2022]. 2022.
7. Kuwano, H., Nishimura, Y., Oyama, T., Kato, H., Kitagawa, Y. et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society 2015; 12(1): 1-30.
8. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Ribofluor® [online]. Stand: 02.2017. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.03.2022]. 2017.
9. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. Stand: 02.08.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 22.03.2022]. 2018.
10. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
11. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu OPDIVO® (120 mg), Cisplatin (10 mg, 50 mg und 100 mg), 5-FU (1.000 mg), Kochsalzlösung 0,9 % (500ml und 1.000 ml), Mannitol-Lösung 10 % (500 ml), Granisetron Injektionslösung (3 ml und 5 ml), Aprepitant (80 mg und 125 mg) und Dexamethason (8 mg). Stand: 15.02.2022. 2022.
12. GKV-Spitzenverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) gültig ab 01.10.2009 [online]. Stand: 01.10.2009. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf [Zugriff: 22.03.2022]. 2009.
13. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. Stand: 01.03.2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [Zugriff: 22.03.2022]. 2022.

14. GKV-Spitzenverband. 24. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 [online]. Stand: 01.03.2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_24_Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf [Zugriff: 22.03.2022]. 2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung) [online]. Stand: 15.08.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf [Zugriff: 22.03.2022]. 2019.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-R): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung) [online]. Stand: 21.02.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3682/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_BAnz.pdf [Zugriff: 22.03.2022]. 2019.
17. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [online]. Stand: 02.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf [Zugriff: 28.02.2022]. 2020.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant [online]. Stand: 17.11.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf [Zugriff: 28.02.2022]. 2017.
19. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD). Fachinformation EMEND® [online]. Stand: 10.2021. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf [Zugriff: 09.02.2022]. 2020.

21. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Modul 3N - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen [online]. Stand: 29.06.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4916/2021_06_29_Modul3N_Nivolumab.pdf [Zugriff: 28.02.2022]. 2021.
22. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation: Dexamethason JENAPHARM® [online]. Stand: 01.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 18.03.2022]. 2022.
23. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 06.2021. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2021-10/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf [Zugriff: 22.03.2022]. 2021.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Rolapitant [online]. Stand: 17.11.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf [Zugriff: 28.02.2022]. 2017.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022 [online]. Stand: 03.02.2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf [Zugriff: 24.02.2022]. 2022.
26. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Berechnung der Jahrestherapiekosten - Indikationsgebiet: Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinientherapie. Stand: 15.02.2022. 2022.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Ösophaguskarzinom [online]. Stand: 04.2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 07.02.2022]. 2021.
28. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 3.0 [online]. Stand: 10.2021. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLI_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2021-11.pdf [Zugriff: 21.03.2022]. 2021.

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

30. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 08.04.2022]. 2022.

31. Kantar Health. GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. Final Report. Germany. Study Report v1.0. Stand: 02.03.2020. 2020.

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 Ipilimumab

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Die empfohlene Dosis beträgt entweder 3 mg/kg Nivolumab alle 2 Wochen oder 360mg Nivolumab alle 3 Wochen intravenös über 30 Minuten in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab intravenös über 30 Minuten alle 6 Wochen. Die Behandlung 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

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab oder mit anderen Arzneimitteln, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein

klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist).

[...]

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

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

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

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

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

HINWEIS: für RCC		
Patienten, behandelt mit OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib , mit Leberenzym erhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	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
Immunvermittelte Endokrinopathien	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	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 Ipilimumab angewendet wird, soll bei Aufschiebung des einen Wirkstoffes auch die Gabe des anderen Wirkstoffs aufgeschoben werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, sollte aufgrund individueller Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationsbehandlung oder OPDIVO-Monotherapie wieder aufgenommen werden.

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten zu OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben, eine Dosisempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Menschen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

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

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

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

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. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Immunvermittelte Nebenwirkungen sind in der Kombination OPDIVO mit Cabozantinib vergleichbar häufig aufgetreten wie bei der Nivolumab-Monotherapie. Daher gilt die folgende Richtlinie bei immunvermittelten Nebenwirkungen für die OPDIVO-Komponente der Kombination, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden. Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

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

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

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

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnetastasen 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

[...]

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Erstlinientherapie des ESCC

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , mit einer Vorgeschichte von gleichzeitig aufgetretenen Hirnmetastasen, mit aktiver Autoimmunerkrankung, mit Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, oder mit erhöhtem Risiko für Blutungen oder Fisteln aufgrund von offensichtlicher Tumorinvasion in angrenzende Organe des ösophagealen Tumors waren von der klinischen Studie bei ESCC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Chemotherapie bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall mit Vorsicht angewendet werden.

In der ESCC-Erstlinienstudie wurde eine höhere Anzahl an Todesfällen innerhalb der ersten 4 Monate bei Patienten beobachtet, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden, verglichen mit den mit Chemotherapie behandelten Patienten. Ärzte müssen das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit prognostisch ungünstigeren Faktoren und/oder einem aggressiven Krankheitsverlauf beginnen (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, 30 mg Natrium pro 12-ml-Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % 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)

Diethyltriaminpentaessigsäure (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 der Zubereitung der Infusion

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

Zubereitung der Infusion	Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung	
	Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C	Aufbewahrung bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) und Raumbeleuchtung
Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke	30 Tage	24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)
Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke	7 Tage	8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen 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 7Tage bei 2°C bis 8°C oder 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) bei Raumtemperatur ($\leq 25^\circ\text{C}$) nicht überschreiten. Bei der Zubereitung der Infusion ist auf eine aseptische Handhabung zu achten (siehe Abschnitt 6.6).

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.

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

[...]

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei ESCC

Die verordnete Dosis für den Patienten kann entweder auf Körpergewicht (3 mg/kg) basieren oder sie ist 360 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 [1].

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 (MAH; *Marketing Authorisation Holder*) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 des Zulassungsdossiers dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

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

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): 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
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der zweiten Interimsanalyse und der finalen OS-Analyse der Phase-3-Studie CA209274 für die PD-L1- \geq 1%-Population vorlegen.	Bis 31. Dezember 2027

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte die *European Medicines Agency* (EMA) die Version 26.2 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, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität, Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL; *Classical Hodgkin Lymphoma*) 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 3-26 enthält eine Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten gemäß EPAR [4].

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis,	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen		
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	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
Quelle [4] GvHD: Graft-versus-host disease; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation		

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation 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 Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.04.2022]. 2022.

2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Product Information OPDIVO. [online]. Stand: 20.04.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 26.04.2022]. 2022.

3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®; Patientenkarte; Version 12.0; Stand: Mai 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA [online]. Stand: 05.2020. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_V12_Patientenkarte-de.pdf?__blob=publicationFile&v=2 [Zugriff: 26.04.2022]. 2020.

4. European Medicines Agency (EMA). EPAR - AR Yervoy/OPDIVO. 24. Februar 2022. EMA/CHMP/155483/2022. Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2113 [online]. Stand: 24.02.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-ws-2113-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 26.04.2022]. 2022.

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 3-27 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 3-27 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 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	<p>„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„Opdivo ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 4, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	ja
2	PD-L1-Testung	<p>„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)</p> <p><u>„Beurteilung des PD-L1-Status</u> 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)</p>	ja
PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Nivolumab mit Stand April 2022. [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, 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 3-27 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 1. Quartals 2022 wurde verwendet. [2]

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

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

Es liegen nach Einschätzung von Bristol-Myers Squibb gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 1. Quartal 2022) 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 Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.04.2022]. 2022.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022 [online]. Stand: 03.02.2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf [Zugriff: 24.02.2022]. 2022.