

**Dokumentvorlage, Version gemäß
Beschluss vom 05.12.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 P

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
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	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	89
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithel- oder Adenokarzinoms.....	14
Tabelle 3-2: Klassifikation von EC und GEJC nach ICD-10.....	16
Tabelle 3-3: Einteilung der AEG nach Siewert.....	16
Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation von EC, GEJC und GC nach UICC	16
Tabelle 3-5: Klinische Stadieneinteilung von EC, GEJC und GC nach UICC.....	17
Tabelle 3-6: TNM-Klassifikation nach neoadjuvanter Therapie	19
Tabelle 3-7: Übersicht über aktuelle Leitlinienempfehlungen zur adjuvanten Therapie von lokal fortgeschrittenen EC und GEJC mit Nivolumab.....	24
Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von EC, GC und GEJC in den Jahren 2018 bis 2022 in Deutschland.....	25
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-10: Prognose der Inzidenz von EC, GC und GEJC für die Jahre 2023-2030	32
Tabelle 3-11: Anteil der Patient:innen mit EC, die eine nCRT und Resektion erhalten.....	34
Tabelle 3-12: Anteil der Patient:innen mit GEJC, die eine nCRT und Resektion erhalten	35
Tabelle 3-13: Publierte Daten zur Ableitung des Anteils der Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung.....	35
Tabelle 3-14: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	38
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient/Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	54
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient/Patientin)	57
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient/Patientin)	58

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten..... 85

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 88

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer:innen in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden AWG 91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) für EC (ICD-10 C15) nach Geschlecht in den Jahren 2019-2020 in Deutschland.....	27
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) für das GC (ICD-10 C16) nach Geschlecht in den Jahren 2019-2020 in Deutschland.....	27
Abbildung 3-3: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei EC (ICD-10 C15) nach Geschlecht in den Jahren 2019-2020 in Deutschland	28
Abbildung 3-4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei GC (ICD-10 C16) nach Geschlecht in den Jahren 2019–2020 in Deutschland	29
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Adenokarzinom (Adenocarcinoma)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AEG	Adenokarzinom des Gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction)
AID	Autoimmunerkrankung (Autoimmune Disease)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol Myers Squibb
CMV	Cytomegalievirus
CT	Computertomographie
CTIS	Clinical Trials Information System
CYPs	Cytochrom-P450-Enzyme
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer)
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Magenkarzinom (Gastric Cancer)
GEJC	Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer)
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit (Gastroesophageal Reflux Disease)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion (Graft-versus-Host Disease)
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und Verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
IgG4	Immunglobulin G4
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinisches Krebsregister
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
M	Metastasen
Max	Maximum
Min	Minimum
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom (Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma)
N	Nodus (Lymphknoten)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
nCRT	Neoadjuvante Chemoradiotherapie
NCT	National Clinical Trial
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OGJ	Gastroösophagealer Übergang (Oesophagogastric Junction)
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
pCT	Perioperative Chemotherapie
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PK	Pharmakokinetik
PSURs	Periodic Safety Update Reports
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SAS	Statistical Analysis System

Abkürzung	Bedeutung
SCC	Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson Syndrom
T	Tumor
TEN	Toxische Epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nivolumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus (Esophageal Cancer, EC) oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer, GEJC) bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (nCRT) indiziert [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) ist beobachtendes Abwarten [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vor dem initialen Verfahren fanden zur Festlegung der zVT zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. In der ersten Beratung am 10.12.2020 (Vorgangsnummer 2020-B-307) [3] legte der G-BA beobachtendes Abwarten als zVT für das vorliegende AWG fest und bestätigte dies im Rahmen der zweiten Beratung am 09.06.2021 (Vorgangsnummer 2021-B-099) sowie des initialen Verfahrens zur Nutzenbewertung von Nivolumab (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-728) [2, 4]. Auch im Zuge einer erneuten

Beratung am 28.05.2025 (Vorgangsnummer 2025-B-081) bestätigte der G-BA die Festlegung der zVT beobachtendes Abwarten im vorliegenden AWG.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 wurden der finalen Niederschrift des G-BA zu den beiden Beratungsgesprächen (Vorgangsnummer 2020-B-307 und 2021-B-099), der Fachinformation zu Nivolumab sowie den Dokumenten zum initialen Verfahren von Nivolumab in diesem AWG entnommen [1–5].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022541>, aufgerufen am 30.05.2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-099, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab; 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-307, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab; 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom

des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie); 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5280/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_BAnz.pdf, aufgerufen am 20.05.2025.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie); 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8262/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_TrG.pdf, aufgerufen am 20.05.2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das vorliegende Nutzendossier zu Nivolumab bezieht sich auf die adjuvante Behandlung von EC und GEJC bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT [1].

Im Folgenden werden EC und GEJC gemeinsam beschrieben und relevante Unterschiede separat dargestellt.

Grundlagen der Erkrankung

EC und GEJC sind neoplastische Veränderungen ausgehend von der Schleimhaut. Histologisch werden primär Plattenepithel- und Adenokarzinome unterschieden. Plattenepithelkarzinome finden ihren Ursprung in den Epithelien der Schleimhaut des Ösophagus und treten vorwiegend im oberen und mittleren Teil des Ösophagus auf. Adenokarzinome des Ösophagus entstehen häufig ausgehend von einem sogenannten Barrett-Ösophagus, bei dem es zu einer Metaplasie des normalen Plattenepithels in intestinales Zylinderepithel kommt [2]. Adenokarzinome treten fast ausschließlich im unteren Teil des Ösophagus und am Übergang zum Magen auf [3]. In Deutschland waren in den Jahren 2019/2020 ca. 41 % der EC Plattenepithelkarzinome und 47 % Adenokarzinome [4]. Bei den Tumoren, die im Bereich des gastroösophagealen Übergangs entstehen, gehört dagegen die große Mehrheit (90 %) zur Gruppe der Adenokarzinome [5]. Aufgrund der histologischen Ähnlichkeit werden Adenokarzinome des

gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction, AEG) zum Teil den Magenkarzinomen (Gastric Cancer, GC) zugeordnet [6–9].

Ursachen und Risikofaktoren

Nachweislich mit der Entstehung von EC bzw. GEJC assoziierte Risikofaktoren unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Histologie und Lokalisation (siehe Tabelle 3-1).

Für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen sind in den meisten Fällen exogene Einflüsse wie Alkohol- und Nikotinkonsum verantwortlich [4, 10]. Alkoholkonsum erhöht das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms um das 3,5- bis 8,5-fache im Vergleich zu abstinenten Personen. Bei gleichzeitigem Alkohol- und Nikotinkonsum wirken diese Faktoren synergistisch und steigern das Erkrankungsrisiko auf das 10- bis 24-fache im Vergleich zu abstinenten Nichtrauchern [11]. Darüber hinaus erhöhen auch Zellschädigungen durch Strahlentherapie oder Motilitätsstörungen wie bei Achalasie das Risiko für Plattenepithelkarzinome [10, 12].

Auch für die Entwicklung von Adenokarzinomen ist Rauchen ein belegter Risikofaktor, wengleich der Einfluss nicht so ausgeprägt ist wie für Plattenepithelkarzinome. Häufiger geht Adenokarzinomen eine langjährige gastroösophageale Refluxkrankheit (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD) mit konsekutiver intestinaler Metaplasie des Epithels voraus [10]. Patient:innen mit rezidivierenden Refluxbeschwerden haben im Vergleich zu Patient:innen ohne GERD ein 7,7-fach höheres Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms im distalen Ösophagus [13]. Bei ca. 3-15 % der Patient:innen mit GERD liegt ein Barrett-Ösophagus vor, das die Umwandlung des Plattenepithels in Zylinderepithel bezeichnet [14]. Diese intestinale Metaplasie wird auch als Barrett-Metaplasie oder -Mukosa bezeichnet und stellt eine Präkanzerose für ein Barrett-Karzinom dar [2]. Zudem bestätigen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen, dass Adipositas das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs erhöht [15]. Achalasie ist ein weiterer Risikofaktor [4, 12].

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

Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
<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 in der Lunge 	<ul style="list-style-type: none"> • GERD • Barrett-Ösophagus • Rauchen • Adipositas • Achalasie • Stenosen nach Verätzung mit Säuren oder Laugen
GERD: Gastroösophageale Refluxerkrankung (Gastroesophageal Reflux Disease) Quelle: [12, 16, 17]	

Diagnosestellung und Klassifikation

Das Auftreten eines EC bzw. GEJC geht in der Regel ohne Frühsymptome einher. Erste Anzeichen sind meist unauffällig und unspezifisch, während klinisch relevante Symptome typischerweise erst bei lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Tumoren auftreten [9, 17, 18].

Krankheitsbedingte Symptome wie Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit und Erbrechen, frühes Sättigungsgefühl, thorakale Schmerzen, gastrointestinale Blutung und Appetitlosigkeit sind meist mit einer radikalen Veränderung der Lebenssituation und einer Reihe von psychosozialen Belastungen verbunden. Bei Patient:innen die über längere Zeit an einer bestehenden Refluxsymptomatik sowie neu auftretenden Symptomen (s. o.) leiden, sollte eine Abklärung durch eine zeitnahe Endoskopie durchgeführt werden [9, 12, 17]. Bei bereits bekannten dysplastischen Veränderungen der Schleimhaut (Barrett-Ösophagus) sind regelmäßige Endoskopien zur Kontrolle angezeigt [17]. Dabei sollen Biopsien aus allen suspekten Läsionen entnommen und histologisch untersucht werden [9, 12]. Bei Risikopatient:innen für EC bzw. GEJC kann die Detektion von Dysplasien bzw. Frühkarzinomen durch den Einsatz einer Chromoendoskopie oder durch computergestützte digitale Verfahren verbessert werden [12, 17].

Bei histologisch gesicherter Diagnose dient eine anschließende erweiterte Diagnostik der Beurteilung des klinischen Krankheitsstadiums. Darüber hinaus sollen weitere, die Therapieplanung bestimmende Faktoren wie die Lage des Tumors zu den benachbarten Strukturen, der Ernährungsstatus, wichtige Organfunktionen und Komorbiditäten des/der Patienten/Patientin beurteilt werden [12, 17]. Die erweiterte Diagnostik umfasst die Kombination verschiedener Verfahren wie die Endosonographie zur Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe und entfernter Lymphknoten, die Multidetektor-Computertomographie (CT) und ggf. eine Positronen-Emissions-Tomographie/CT-Untersuchung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren [9, 12, 17]. Zum Ausschluss von Lebermetastasen soll eine B-Bild Sonographie durchgeführt werden [12, 17].

Die relevanten Leitlinien empfehlen die histologische Klassifikation und Stadieneinteilung von EC und GC (einschließlich GEJC), u. a. nach den Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen (TNM)-Kriterien der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) [9, 12, 17, 19].

Neben der TNM-Klassifikation der UICC (aktuelle 8. Auflage) werden EC (ICD-10 C15) und GEJC (ICD-10 C16.0) gemäß ICD-10-Klassifikation nach ihrer anatomischen Lage unterteilt (siehe Tabelle 3-2) [12, 17, 20].

Tabelle 3-2: Klassifikation von EC und GEJC nach ICD-10

Einteilung nach Lokalisation	ICD-10- Klassifikation
Zervikaler Ösophagus	C15.0
Thorakaler Ösophagus	C15.1
Abdominaler Ösophagus	C15.2
Ösophagus, oberes Drittel	C15.3
Ösophagus, mittleres Drittel	C15.4
Ösophagus, unteres Drittel	C15.5
Kardia, gastroösophagealer Übergang ^a	C16.0
a: Laut ICD-10-Klassifikation den GC zugehörig GC: Magenkarzinom (Gastric Cancer); ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quelle: [20]	

AEG können zusätzlich nach ihrer Lage in drei Typen nach Siewert unterschieden werden (siehe Tabelle 3-3) [17, 21].

Tabelle 3-3: Einteilung der AEG nach Siewert

Einteilung nach Siewert	ICD-10-Klassifikation
Typ I: Adenokarzinom des distalen Ösophagus	ICD-10 C15.5
Typ II: Adenokarzinom der Kardia	ICD-10 C16.0
Typ III: Adenokarzinom des subkardialen Magens	ICD-10 C16.0
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quelle: [17, 21]	

Typ I zählt gemäß ICD-10-Klassifikation zu den EC, die Typen II und III zu den GC. Gemäß TNM-Klassifikation werden die Typen I und II wie EC und Typ III wie GC klassifiziert [12, 21].

Die TNM-Kriterien und die klinische Stadieneinteilung sind in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation von EC, GEJC und GC nach UICC

Klassifikation	Kriterien zur Einteilung	
	EC und GEJC Siewert Typ I/II	GC und GEJC Siewert Typ III
T: Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor	

Klassifikation	Kriterien zur Einteilung	
	EC und GEJC Siewert Typ I/II	GC und GEJC Siewert Typ III
Tis	Carcinoma in situ/ hochgradige Dysplasie	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria, hochgradige Dysplasie
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa	
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae	
T1b	Tumor infiltriert Submukosa	
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria	
T3	Tumor infiltriert Adventitia	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen	Tumor perforiert Serosa (viszerale Peritoneum) oder infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum	Tumor perforiert Serosa
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
N: Regionäre Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine Metastasen in regionären Lymphknoten	
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten	
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten	
N3	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten	
N3a	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten	
N3b	Metastasen in ≥ 16 regionären Lymphknoten	
M: Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GC: Magenkarzinom (Gastric Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer; M: Metastasen; N: Nodus (Lymphknoten); T: Tumor Quelle: [22]		

Tabelle 3-5: Klinische Stadieneinteilung von EC, GEJC und GC nach UICC

Stadium	Kriterien zur Einteilung		
	T	N	M
Karzinome des Ösophagus: Plattenepithelkarzinome			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0, N1	M0

Stadium	Kriterien zur Einteilung		
	T	N	M
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IVA	T4a, T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Karzinome des Ösophagus und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs mit Siewert Typ I/II: Adenokarzinome			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3, T4a	N0, N1	M0
IVA	T1-T4a	N2	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Magenkarzinome und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs mit Siewert Typ III			
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T1, T2	N1, N2, N3	M0
IIB	T3, T4a	N0	M0
III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
IVA	T4b	Jedes N	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1
M: Metastasen; N: Nodus (Lymphknoten); T: Tumor Quelle: [22]			

Die Patient:innen im vorliegenden AWG haben im Tumorresektat eine pathologische Resterkrankung nach nCRT. Hier erfolgt ebenfalls eine Einteilung nach der TNM-Klassifikation und eine zusätzliche Charakterisierung durch TNM-Präfixe, wie in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Tabelle 3-6: TNM-Klassifikation für pathologische Resterkrankung

TNM-Präfix	Beschreibung
y	Zustand nach einer multimodalen Therapie z. B. neoadjuvanten Therapie
p	Histopathologisch bestimmt (postoperativ)
TNM: Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen Quelle: [23]	

Eine pathologische Resterkrankung ist definiert als $\geq ypT1$ oder $\geq ypN1$ nach R0-Resektion.

Krankheitsverlauf und Prognose

Sowohl die Erkrankung an einem EC als auch an einem GEJC verläuft im Frühstadium meist symptomlos [17]. Erste Anzeichen sind oftmals unauffällig und unspezifisch, während klinisch relevante Symptome typischerweise erst bei lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Tumoren auftreten [17].

Aufgrund der anatomischen Besonderheit des Ösophagus breiten sich Tumoren oft schnell aus. Der Ösophagus hat im Gegensatz zu vielen anderen Organen keinen schützenden Serosaüberzug auf der Außenfläche. Hierdurch kommt es zu einer raschen Infiltration angrenzender Strukturen sowie frühzeitiger lymphogener Metastasierung, was die Prognose zusätzlich verschlechtert [24, 25]. Parallel dazu ermöglicht die hämatogene Streuung von Tumorzellen über den Blutkreislauf die Bildung von Metastasen in Leber, Lunge, Knochen und Nebennieren [24, 25].

Infolge der anfangs fehlenden Symptomatik wird das EC in nur etwa einem Drittel der Fälle in einem frühen Stadium (I oder II) diagnostiziert [4]. Bei Diagnosestellung befinden sich bereits 34-35 % der Patient:innen im Stadium III und 35-39 % im Stadium IV [4]. Der Allgemeinzustand ist zu diesem Zeitpunkt meist stark beeinträchtigt, vorrangig durch zunehmende Schluckstörungen bis hin zur vollständigen Dysphagie [12, 17, 26]. Besonders bei Plattenepithelkarzinomen tritt häufig eine schwere Mangelernährung auf [17]. Zudem erschweren lebensstilbedingte Begleiterkrankungen mit kardiovaskulären, pulmonalen oder hepatischen Einschränkungen oft die Therapieoptionen und können zu einer funktionellen Inoperabilität führen [17]. Ähnlich verhält es sich bei GEJC, bei denen die Diagnose aufgrund einer langen initialen Phase von Symptomfreiheit oft erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt wird [9]. Die Patient:innen weisen dann bereits ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen auf [9].

Die Prognose bei EC ist sowohl für Plattenepithelkarzinome als auch für Adenokarzinome ungünstig [4]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom im Stadium I liegt bei 33,6 % und im Stadium IV bei nur noch 6,1 % [27]. Bei Adenokarzinomen im Stadium I beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate sogar 59,4 %, sinkt jedoch auf nur noch 4,8 % im Stadium IV [27]. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 24-25 % und einer 10-Jahres-Überlebensrate von 18-21 % über alle Tumorstadien hinweg zählt das EC zu den Krebserkrankungen mit besonders schlechter

Prognose [4]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei GEJC liegt bei 33 % und damit zwischen der des EC und des GC (35-37 %) [3, 8, 28, 29]. Als wichtigste Prognosefaktoren für alle Entitäten gelten

- die Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation (nach UICC) [17],
- die Infiltrationstiefe des Tumors [17] und
- der Nachweis von Lymphgefäß- und Veneninvasion [12, 17].

Die Behandlung in spezialisierten Zentren sowie der Einsatz multimodaler Therapiekonzepte bei lokal fortgeschrittenen Tumoren können die Prognose verbessern [12, 17].

Für die Patient:innen im vorliegenden AWG mit pathologischer Resterkrankung ist das pathologische Stadium nach initialer multimodaler Therapie (ypTNM-Stadium) der wichtigste prognostische Faktor, wobei dem Lymphknotenstatus die größte Bedeutung zukommt [12].

Trotz nCRT mit anschließender Resektion verbleibt bei der Mehrheit der Patient:innen (56,8-89,9 %) eine pathologische Resterkrankung [30–45]. Dazu können therapieresistente Tumorzellklone, die sich der Wirkung der nCRT entziehen, sowie schlecht durchblutete Tumoreareale oder Mikrometastasen, die von der systemischen Therapie nicht vollständig erreicht werden, führen. Dies hat erhebliche prognostische Konsequenzen. In retrospektiven Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass

- das mediane rezidivfreie Überleben bei Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung nur 26,1 Monate gegenüber 70,8 Monaten bei Patient:innen ohne Resterkrankung (Nachbeobachtungszeit mindestens 5 Jahre) beträgt [31].
- innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren etwa ein Drittel (34 %) der Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung ein Rezidiv entwickelt [31]. Dagegen tritt unter den Patient:innen, bei denen eine pathologische Komplettremission erreicht werden konnte, nur bei etwa einem Fünftel (21 %) ein Rezidiv auf [31].
- die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung bei nur 38-41 % gegenüber 52-62 % bei Patient:innen ohne pathologischer Resterkrankung liegt [30, 31].
- das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) bei Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung mit 35,9 Monaten etwa halb so lang ist wie bei Patient:innen ohne Resterkrankung (71,3 Monate) [31].

Therapie von lokal fortgeschrittenen, resektablen EC und GEJC

Für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen resektablen EC und GEJC empfehlen relevante Leitlinien multimodale Therapieansätze [12, 17]. Dabei stehen verschiedene Therapieregime für resektable und lokal fortgeschrittene EC und GEJC mit kurativer Intention zur Verfügung. Die Wahl des Behandlungsansatzes basiert auf tumor- und patientenspezifischen Faktoren.

Klinisch entscheidend ist vor allem die histologische Diagnose, wobei grundsätzlich zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen unterschieden wird [12, 17].

Chirurgische Behandlung

Die chirurgische Resektion stellt die Therapie der Wahl für alle nicht metastasierten, resektablen Adeno- und Plattenepithelkarzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs dar. Ziel ist eine R0-Resektion, d. h. die vollständige Entfernung des Tumors und der regionären Lymphknoten [12, 17].

Multimodale Therapiekonzepte: neoadjuvante Chemoradiotherapie und perioperative Chemotherapie

Für die Primärtherapie von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem resektablen EC oder GEJC (\geq T2- und/oder N+-Tumoren) stehen zwei etablierte Therapieansätze zur Verfügung:

- Die nCRT (auch als präoperative Chemoradiotherapie bezeichnet) nach dem CROSS-Schema: Kombination einer Radiotherapie mit einer Chemotherapie aus Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von einer operativen Resektion [12, 17].
- Die perioperative Chemotherapie (pCT) nach dem FLOT-Schema: Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel gefolgt von einer operativen Resektion sowie erneuter Chemotherapie mit denselben Substanzen [12, 17].

Für das lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom ist gemäß Leitlinienempfehlung die nCRT mit anschließender Resektion die Therapie der Wahl [12, 17].

Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen bieten die pCT und die nCRT zwei Behandlungsoptionen, die der alleinigen chirurgischen Therapie überlegen sind [12, 17]. Die aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) wie auch die Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfehlen aufgrund neuer Evidenz die pCT als Therapie der Wahl für fortgeschrittene Adenokarzinome [17, 46, 47]. Eine nCRT kann alternativ erwogen werden, wenn Patient:innen für eine Behandlung mit einer pCT nicht geeignet sind [46, 47].

Adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab

Nach nCRT besteht bei Patient:innen mit pathologischem Tumorrest eines Plattenepithel- oder Adenokarzinoms eine Indikation zum Einsatz der adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab [1, 17, 46, 47].

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie CA209-577 belegen, dass die adjuvante Therapie mit Nivolumab das krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS) bei Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT im Vergleich zu beobachtendem Abwarten statistisch signifikant verlängert [48].

Seit der Zulassung im Jahr 2021 im vorliegenden AWG wurde Nivolumab in die relevanten Leitlinienempfehlungen aufgenommen und hat sich als Therapiestandard für das vorliegende AWG etabliert (siehe Tabelle 3-7) [12, 17, 46, 47, 49].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nivolumab im vorliegenden AWG umfasst erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT [1].

Die Diagnose eines EC oder GEJC hat für die Betroffenen eine radikale Veränderung ihrer Lebenssituation zur Folge. Neben den krankheitsbedingten körperlichen Symptomen wie Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit, Erbrechen, frühes Sättigungsgefühl, Brustschmerzen, gastrointestinale Blutungen und Appetitlosigkeit erleben die Patient:innen erhebliche psychosoziale Belastungen [12, 17]. Die Lebensqualität wird sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die notwendigen Behandlungen stark beeinträchtigt. Körperliche Funktionsstörungen gehen dabei mit vielfältigen psychischen und sozialen Herausforderungen einher [12, 17, 26]. Dies erfordert einen ganzheitlichen Therapieansatz.

Die Patient:innen im vorliegenden AWG weisen nach nCRT eine pathologische Resterkrankung auf. Trotz des kurativen Behandlungsansatzes ist die Prognose schlecht, da die pathologische Resterkrankung mit einem erhöhten Risiko für Rezidive einhergeht und mit einem deutlich verringerten DFS sowie OS verbunden ist [30, 31].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Derzeitige Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Für die adjuvante Behandlung der Patient:innen im vorliegenden AWG gibt es neben Nivolumab keine weiteren medikamentösen Therapieoptionen (siehe auch Abschnitt 3.2.1) [12, 17]. Vor der Zulassung von Nivolumab im Jahr 2021 beschränkten sich die Leitlinienempfehlungen im Rahmen der Tumornachsorge auf beobachtendes Abwarten mit dem Ziel, auftretende Rezidive frühzeitig zu erkennen [50, 51].

Aktuelle Daten aus dem niederländischen Versorgungsalltag zeigen eine geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von nur 38-41 % bei Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung [30, 31]. Gemäß einer Studie des MD Anderson Cancer Center tritt bei jedem/jeder dritten Patienten/Patientin mit pathologischer Resterkrankung (34 %) ein Rezidiv auf [31]. Ein frühes Rezidiv geht mit einer ungünstigeren Prognose und einer erhöhten Mortalität einher [52, 53].

Im vorliegenden AWG ist es von zentraler Bedeutung, eine frühzeitige Rezidivierung zu verhindern, da ein Wiederauftreten der Erkrankung das Scheitern des kurativen Ansatzes markiert und in der Regel den Beginn einer erneuten, oft palliativen Therapie erforderlich macht.

Aus diesem Grund schließt die adjuvante Behandlung mit Nivolumab eine Therapielücke für EC oder GEJC Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT. Das Ziel der adjuvanten Therapie ist es, das Rezidivrisiko zu verringern und die Überlebenschancen zu verbessern.

Stellenwert von Nivolumab und dessen Deckung des therapeutischen Bedarfs

Nivolumab ist der erste und nach wie vor einzige zugelassene Wirkstoff zur adjuvanten Behandlung von EC oder GEJC bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT.

Mit Nivolumab steht eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Behandlung dieser Patient:innen zur Verfügung, die das Auftreten von Rezidiven verhindert, das DFS statistisch signifikant verlängert und die Lebensqualität erhält (siehe Modul 4 P). In der Studie CA209-577 reduzierte die Behandlung mit Nivolumab das Risiko für ein Rezidiv statistisch signifikant um 11,0 % gegenüber der zVT. Auch die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jeglicher Ursache konnte gegenüber der zVT durch die Behandlung mit Nivolumab statistisch signifikant und in einem klinisch relevanten Ausmaß verlängert werden. So wurde das mediane DFS durch Nivolumab gegenüber der zVT nahezu verdoppelt und beträgt zum finalen Datenschnitt 21,26 Monate gegenüber nur 10,81 Monaten im Placebo-Arm. Darüber hinaus zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Unterschied zwischen Nivolumab und der zVT.

Bereits vor der Zulassung wurde Nivolumab in der NCCN-Leitlinie (Juni 2021) empfohlen und die Ergebnisse der Studie CA209-577 in der DGHO-Leitlinie (April 2021) positiv hervorgehoben [54–56]. Seit der Zulassung im Juli 2021 hat sich Nivolumab im vorliegenden AWG etabliert und wird heute in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien als Standard für die adjuvante Therapie von Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach nCRT empfohlen (siehe Tabelle 3-7) [12, 17, 46, 49, 54, 57, 58]. Die Zulassung von Nivolumab hat eine Versorgungslücke geschlossen und den Behandlungsalgorithmus grundlegend verändert – vom passiven Abwarten hin zu einer aktiven, evidenzbasierten adjuvanten Therapiestrategie.

Tabelle 3-7: Übersicht über aktuelle Leitlinienempfehlungen zur adjuvanten Therapie von lokal fortgeschrittenen EC und GEJC mit Nivolumab

Leitlinie	Zitat aus der Leitlinie
S3-Leitlinie Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus [12]	„Wenn nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und R0 Resektion eines Plattenepithelkarzinoms im Ösophagus oder eines Adenokarzinoms im Ösophagus bzw. im gastroösophagealen Übergang im Resektat histologisch noch ein Resttumorbefund nachgewiesen werden kann (\geq ypT1 oder \geq ypN1), sollte eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 1 Jahr durchgeführt werden.“
S3-Leitlinie Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs [9]	„Beim nicht-fermetastasierten Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs der Kategorien cT3 und resektablen cT4 Tumoren soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von adjuvanter Immuntherapie bei Nachweis vitaler Tumorzellen im Resektat oder eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. [...] derzeitigen Therapiestandard einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab analog der Daten der CM 577 Studie für Patienten mit postoperativ residueller Tumorerkrankung [...]“
DGHO-Leitlinie [17]	„Nach präoperativer CRT und OP wird für Tumore, die R0 reseziert sind und bei denen keine pathologisch komplette Remission erzielt wurde, eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 12 Monate empfohlen. [...] Nach durchgeführter neoadjuvanter Chemoradiotherapie sollte im Falle eines inkompletten Ansprechens die Komplettierung der Therapie mit adjuvatem Nivolumab analog Checkmate-577 erfolgen.“
NCCN-Leitlinie [46]	„Nivolumab only after preoperative chemoradiation with R0 resection and residual disease“
ESMO-Leitlinie [47, 49]	„Patients with SCC or AC of the oesophagus including OGJ cancer who have undergone neoadjuvant CRT and show evidence of residual pathological disease in the resection specimen $>$ ypT1 and/or $>$ ypN1) should be treated with adjuvant nivolumab“
AC: Adenokarzinom (Adenocarcinoma); CM 577, Checkmate-577: Studie CA209-577; CRT: Chemoradiotherapie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ESMO: European Society for Medical Oncology; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; OGJ: Gastroösophagealer Übergang (Oesophagogastric Junction); OP: Operation; SCC: Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma) Quellen: [12, 17, 46, 47, 49]	

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz und Prävalenz

Das AWG umfasst sowohl GC als auch GEJC. Gemäß der ICD-10-Klassifikation werden GEJC, wie im Abschnitt zur Klassifikation (siehe Abschnitt 3.2.1) erläutert, den GC zugeordnet. In den nachfolgenden Abschnitten werden daher die Inzidenz- und Prävalenzdaten zu EC und GC ausführlicher analysiert.

In Deutschland betrug die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 bei Männern für das EC 9.879 Fälle bzw. 19.637 Fälle für das GC (darunter 7.855 Fälle mit GEJC) und bei Frauen 3.009 Fälle für das EC bzw. 12.724 Fälle für das GC (darunter 2.418 Fälle mit GEJC) [59]. Die Angaben zu GEJC beruhen auf eigenen Berechnungen ausgehend von Daten zum GC: Laut Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) entfielen 2019/2020 bei Männern 40 % und bei Frauen 19 % der Neuerkrankungen an GC auf GEJC [8]. Anhand der Daten zu den 5-Jahres-Prävalenzen des GC insgesamt lassen sich mithilfe der genannten geschlechtsspezifischen Anteile die Fallzahlen für Männer und Frauen mit GEJC berechnen [59]. Prävalenzen und Inzidenzen sowie deren historische Entwicklung sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Insgesamt ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz von 45.249 Fälle mit EC und GC zusammen: 12.888 Fälle mit EC und 32.361 Fälle mit GC (darunter 10.273 Fälle mit GEJC) [59].

Im Jahr 2022 war die Anzahl der Neuerkrankungen bei Männern mit 5.736 Fällen von EC mehr als dreimal so hoch wie die Anzahl der EC-Neuerkrankungen bei Frauen (1.782 Fälle). Auch bei GC zeigte sich mit 9.027 Fällen (darunter 3.611 Fälle mit GEJC) bei Männern eine höhere Inzidenz im Vergleich zu Frauen (5.565 Fälle, darunter 1.057 Fälle mit GEJC). In Summe erkrankten im Jahr 2022 somit 22.110 Personen, darunter 7.518 Personen an einem EC und 14.592 Personen an einem GC (darunter 4.668 Personen mit GEJC) (siehe Tabelle 3-8) [59].

Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von EC, GC und GEJC in den Jahren 2018-2022 in Deutschland

	2018	2019	2020	2021	2022
Karzinome des Ösophagus (ICD-10 C15)					
<i>Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner</i>					
Frauen	4,1	4	4,2	4,3	4,2
Männer	14	14,7	14,1	14,4	13,9
<i>Inzidenz, Fallzahlen</i>					
Frauen	1.742	1.691	1.778	1.805	1.782
Männer	5.712	6.031	5.786	5.912	5.736
Gesamt	7.454	7.722	7.564	7.717	7.518
<i>5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner</i>					
Frauen	7,3	7,1	-	-	-
Männer	25,1	24,1	-	-	-

	2018	2019	2020	2021	2022
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
Frauen	3.090	3.009	-	-	-
Männer	10.302	9.879	-	-	-
Gesamt	13.392	12.888	-	-	-
Magenkarzinome (ICD-10 C16)					
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner					
Frauen	14,1	14,4	13	13,5	13,1
Männer	23,4	23,0	22,4	22,5	21,9
Inzidenz, Fallzahlen					
Frauen	5.923	6.067	5.493	5.687	5.565
Männer	9.573	9.417	9.174	9.235	9.027
Gesamt	15.496	15.484	14.667	14.922	14.592
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner					
Frauen	31,4	30,2	-	-	-
Männer	49,3	47,9	-	-	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
Frauen	13.220	12.724	-	-	-
Männer	20.197	19.637	-	-	-
Gesamt	33.417	32.361	-	-	-
Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0)^a					
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner					
Frauen	2,7	2,7	2,5	2,6	2,5
Männer	9,4	9,2	9,0	9,0	8,8
Inzidenz, Fallzahlen					
Frauen	1.125	1.153	1.044	1.081	1.057
Männer	3.829	3.767	3.670	3.694	3.611
Gesamt	4.954	4.920	4.714	4.775	4.668
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
Frauen	2.512	2.418	-	-	-
Männer	8.079	7.855	-	-	-
Gesamt	10.591	10.273	-	-	-
a: Eigene Berechnungen auf Basis des Anteils von 40 % bzw. 19 % der bösartigen Neubildungen des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) bei Männern bzw. Frauen an allen bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) [8].					
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems					
Quellen: [8, 59]					

Erkrankungsalter

Sowohl beim EC als auch beim GC steigt die Neuerkrankungsrate mit dem Alter an (siehe Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2). Männer erkranken in der Regel etwas früher als Frauen: Im Jahr 2020 lag das mediane Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose bei Männern bei 68 Jahren für EC bzw. 71 Jahren für GC, während Frauen im Median mit 72 Jahren an EC bzw. 75 Jahren an GC erkrankten [4].

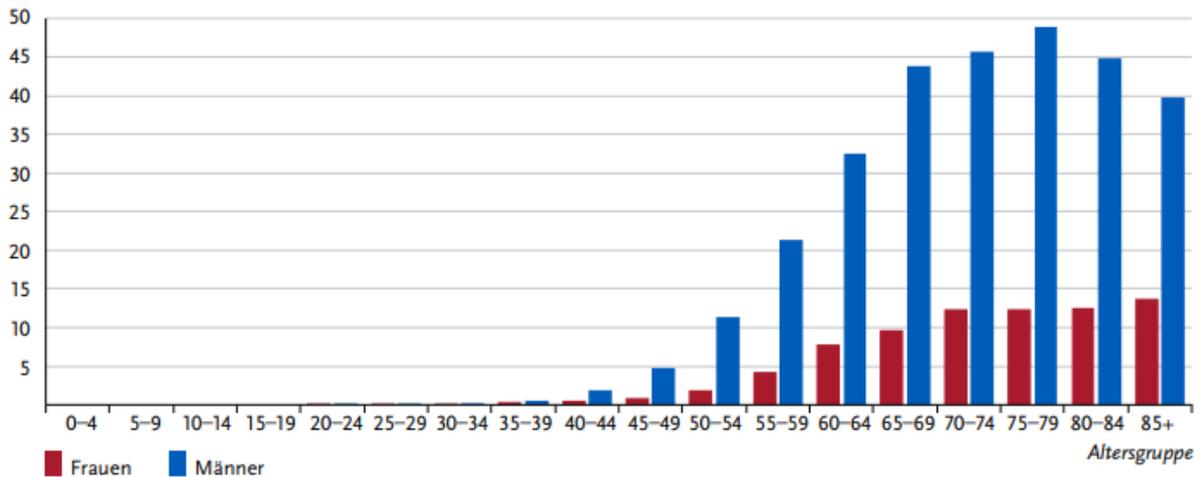


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) für EC (ICD-10 C15) nach Geschlecht in den Jahren 2019-2020 in Deutschland

EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Quelle: [4]

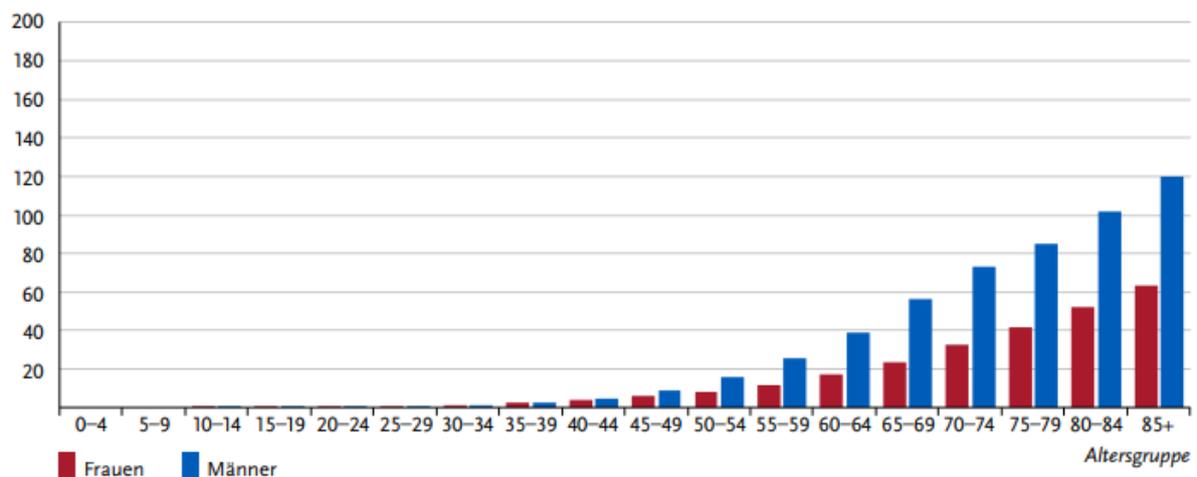


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) für das GC (ICD-10 C16) nach Geschlecht in den Jahren 2019-2020 in Deutschland

GC: Magenkarzinom (Gastric Cancer); ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Quelle: [4]

Die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten (alter Europastandard) für EC sind in den letzten Jahren mit Schwankungen behaftet. Die Erkrankungsraten sind, unabhängig vom Geschlecht, in der Altersgruppe unter 60 Jahren leicht rückläufig, während sie in den höheren Altersgruppen tendenziell ansteigen [4]. Diese Entwicklung spiegelt sich in den insgesamt schwankenden Fallzahlen an Neuerkrankungen bei Frauen und Männern wider [4, 59].

Bei Betrachtung der altersstandardisierten Erkrankungsraten (alter Europastandard) für das GC ist in den letzten Jahren ein Rückgang sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu beobachten [4]. Dieser Rückgang führte trotz der demografischen Entwicklung zu einer kontinuierlichen Abnahme der Inzidenz [4, 59].

Überlebensrate

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate beim EC betrug für die Jahre 2019-2020 für Männer 15 % und für Frauen 14 % (siehe Abbildung 3-3). Das GC weist mit einer absoluten 10-Jahres-Überlebensrate von 20 % für Männer und 24 % für Frauen (siehe Abbildung 3-4) ebenfalls eine schlechte Prognose auf [4].

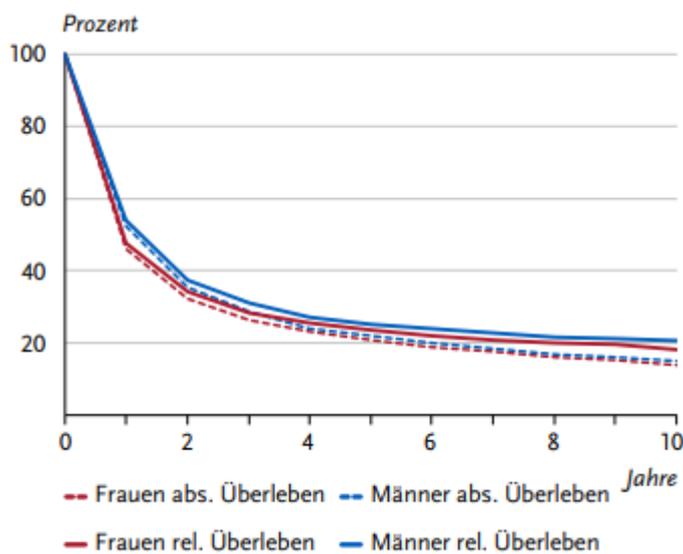


Abbildung 3-3: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei EC (ICD-10 C15) nach Geschlecht in den Jahren 2019-2020 in Deutschland

EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Quelle: [4]

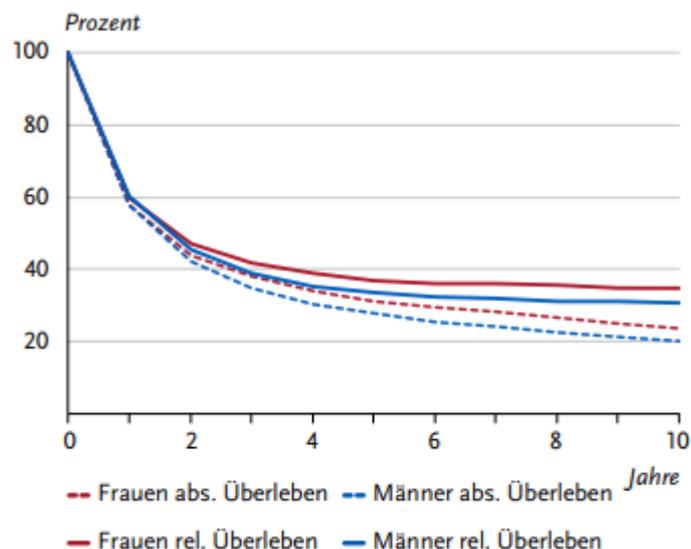


Abbildung 3-4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei GC (ICD-10 C16) nach Geschlecht in den Jahren 2019–2020 in Deutschland

GC: Magenkarzinom (Gastric Cancer); ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Quelle: [4]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab	655-1037	577-914
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Für die Herleitung der Zielpopulation wurden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland, epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen klinischen Krebsregistern (KKR) sowie Daten aus internationalen Kohorten-/Registerstudien und randomisierten klinischen Studien verwendet.

Ausgehend von der Anzahl der Patient:innen mit EC oder GEJC wurde die Zielpopulation wie in Abbildung 3-5 dargestellt berechnet.

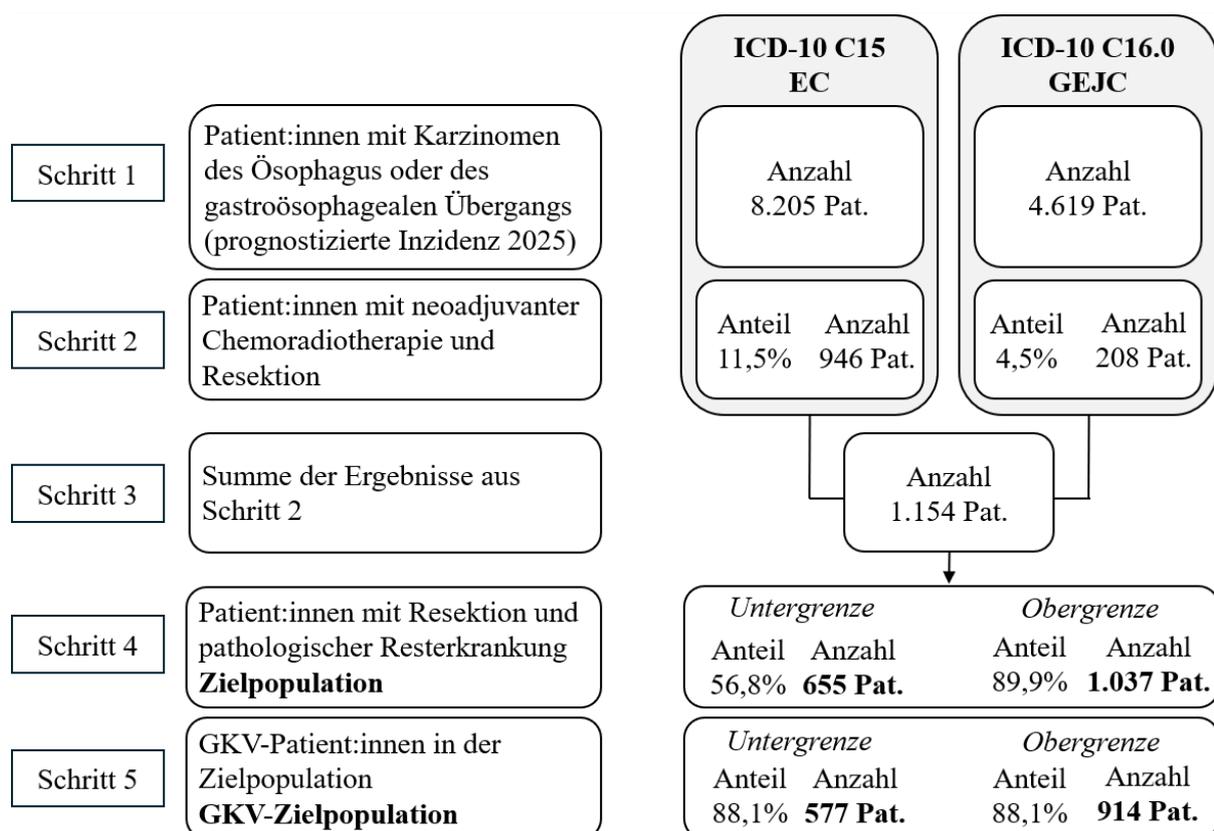


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; Pat: Patient:innen

Schritt 1: Patient:innen mit EC oder GEJC (prognostizierte Inzidenz 2025)

Sowohl für die Anzahl der Patient:innen mit EC als auch der Patient:innen mit GEJC wurde die prognostizierte Inzidenz des betrachteten Jahres 2025 als Ausgangswert für die Kalkulation verwendet. Die Grundlage dieser Herangehensweise liegt in der Annahme, dass prävalente Patient:innen der Vorjahre bereits eine Therapie erhalten haben und somit für eine adjuvante Therapie nach initialer nCRT und anschließender Resektion nicht mehr infrage kommen [12]. Die Anzahl der Patient:innen wurde in zwei Teilschritten berechnet.

Für Männer sowie Frauen wurden zunächst die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2005-2022 mittels linearer Regressionsgleichungen auf die Jahre 2023-2030 extrapoliert¹. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des ZfKD ab dem Jahr 2005 herangezogen. Die lineare Regression über die rohen Inzidenzraten ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Frauen, EC: $y = 0,0659x - 129,03$ ($R^2 = 0,9385$)

Rohe Inzidenzrate für Männer, EC: $y = 0,1555x - 299,75$ ($R^2 = 0,8224$)

Rohe Inzidenzrate für Frauen, GC: $y = -0,3155x + 651,05$ ($R^2 = 0,9512$)

Rohe Inzidenzrate für Männer, GC: $y = -0,2253x + 477,99$ ($R^2 = 0,7766$)

Die oben genannten Regressionen weisen ein gutes bis sehr gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf. So werden zwischen rund 78 % und 95 % der Varianz durch die jeweilige Regressionsgleichung erklärt.

Auf Basis dieser Gleichungen wurden die in Tabelle 3-10 aufgeführten rohen Raten für Frauen und Männer ermittelt. Hierbei stellt die lineare Extrapolation eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Zur Schätzung der Inzidenz für die Jahre 2023-2030 wurden anschließend die geschlechterspezifischen Inzidenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl der Männer und Frauen multipliziert. Hierzu wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts herangezogen [60].

Entsprechend des Erkrankungsalters von ca. 65-75 Jahren (siehe Abschnitt 3.2.1) sind ausschließlich erwachsene Patient:innen betroffen, sodass keine Patient:innen aufgrund ihres Alters für die Herleitung der Zielpopulation auszuschließen sind.

¹ Die Extrapolation der Inzidenz bis 2030 wurde durchgeführt, um Angaben über Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre treffen zu können.

Tabelle 3-10: Prognose der Inzidenz von EC, GC und GEJC für die Jahre 2023-2030

	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Karzinome des Ösophagus (ICD-10 C15)								
<i>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</i>								
Frauen	4,3	4,4	4,4	4,5	4,5	4,6	4,7	4,7
Männer	14,8	15,0	15,1	15,3	15,4	15,6	15,8	15,9
<i>Inzidenz, Fallzahlen</i>								
Frauen	1.839	1.870	1.901	1.932	1.962	1.992	2.021	2.049
Männer	6.160	6.232	6.304	6.375	6.443	6.510	6.576	6.639
Gesamt	7.999	8.102	8.205	8.307	8.405	8.502	8.597	8.688
Magenkarzinom (ICD-10 C16)								
<i>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</i>								
Frauen	12,8	12,5	12,2	11,8	11,5	11,2	10,9	10,6
Männer	22,2	22,0	21,8	21,5	21,3	21,1	20,9	20,6
<i>Inzidenz, Fallzahlen</i>								
Frauen	5.489	5.363	5.235	5.105	4.974	4.840	4.705	4.569
Männer	9.226	9.144	9.061	8.975	8.887	8.796	8.702	8.606
Gesamt	14.715	14.507	14.296	14.080	13.861	13.636	13.407	13.175
Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0)^a								
<i>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</i>								
Frauen	2,4	2,4	2,3	2,3	2,2	2,1	2,1	2
Männer	8,9	8,8	8,7	8,6	8,5	8,4	8,3	8,3
<i>Inzidenz, Fallzahlen</i>								
Frauen	1.043	1.019	995	970	945	920	894	868
Männer	3.690	3.658	3.624	3.590	3.555	3.518	3.481	3.442
Gesamt	4.733	4.677	4.619	4.560	4.500	4.438	4.375	4.310
a: Eigene Berechnungen auf Basis des Anteils von 40 % bzw. 19 % der bösartigen Neubildungen des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0) bei Männern bzw. Frauen an allen bösartigen Neubildungen des Magens (ICD-10 C16) [8]								
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems								
Quelle: eigene Berechnung basierend auf [59, 60]								

Für die Anzahl der Patient:innen mit EC im Jahr 2025 wird die prognostizierte Inzidenz von 8.205 Patient:innen mit EC als Ausgangswert herangezogen.

Für die Berechnung der Patient:innen mit GEJC wurde folgendermaßen vorgegangen: Laut dem ZfKD entfielen 2019/2020 bei Männern 40 % und bei Frauen 19 % der Neuerkrankungen an GC auf GEJC [8]. Bei Übertragung dieser Anteile auf die extrapolierte Anzahl der Neuerkrankungen mit GC im Jahr 2025 (siehe Tabelle 3-10) wird für Männer von 3.624 und

für Frauen von 995 und somit von insgesamt 4.619 inzidenten Fällen mit GEJC ausgegangen und als Ausgangswert herangezogen.

Schritt 2: Patient:innen mit nCRT und Resektion

Es wird davon ausgegangen, dass alle Patient:innen, für die eine Indikation einer kurativen Resektion nach nCRT besteht, diese auch erhalten. Der Anteil dieser Patient:innen wird anhand der Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) bestimmt. Diese stellt mit Daten von 33 KKR aus zehn Bundesländern die umfassendste Auswertung deutscher KKR dar und gibt Informationen zur Versorgungssituation bei EC und GC (einschließlich GEJC) an. Die aktuellste Auswertung für die Jahre 2000-2018 umfasst 36.647 Patient:innen mit EC und 18.058 Patient:innen mit GEJC [61]. Die Anteile der Patient:innen, die eine nCRT mit anschließender Resektion erhalten haben, wird von der ADT für Patient:innen mit EC entsprechend der vorliegenden Histologie separat für Adeno- und Plattenepithelkarzinome angegeben.

Angaben zur Verteilung der Patient:innen mit EC im Hinblick auf die Histologie werden vom ZfKD getrennt nach Geschlecht publiziert [3]. Demnach sind bei Frauen 54 % der EC Plattenepithelkarzinome und 34 % Adenokarzinome [3]. Bei Männern liegt der Anteil der Plattenepithelkarzinome bei 41 % und der Adenokarzinome bei 49 % [3]. Für den geringen Anteil der Patient:innen mit anderen Morphologien (2 % bzw. 3 %) wird davon ausgegangen, dass sich der Anteil der Patient:innen, die nach einer nCRT eine kurative Resektion erhalten, ähnlich zu den EC Patient:innen verhält. Unter Abzug der Anteile mit anderen Morphologien sowie mit unbekannter Histologie ergibt sich somit für Männer ein Anteil von 45,6 % für das Plattenepithelkarzinom und 54,4 % für das Adenokarzinom. Bei Frauen liegt unter Ausschluss derer mit anderer oder unspezifischer Morphologie der Anteil für das Plattenepithelkarzinom bei 61,4 % und bei 38,6 % für das Adenokarzinom [62]. Bezogen auf die Anzahl der Männer und Frauen mit EC im Jahr 2025 (siehe Tabelle 3-10) lässt sich die Anzahl der Patient:innen von 4.039 Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom und 4.166 Patient:innen mit einem Adenokarzinom ermitteln (siehe Tabelle 3-11).

Basierend auf den Daten des ADT kann der Anteil der Patient:innen, die eine nCRT mit anschließender Resektion erhalten haben, grafisch quantifiziert werden. Für Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom beträgt der Anteil 16,1 %, für Patient:innen mit Adenokarzinom 7,1 % [61].

Bezogen auf die Anzahl der Patient:innen mit einem Plattenepithel- bzw. Adenokarzinom ergeben sich 650 bzw. 296 Patient:innen, die eine nCRT mit anschließender Resektion erhalten haben (siehe Tabelle 3-11). In Summe erhalten im Jahr 2025 946 der 8.205 Patient:innen mit einem EC eine nCRT mit anschließender Resektion, was einem Anteil von 11,5 % der Patient:innen entspricht (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anteil der Patient:innen mit EC, die eine nCRT und Resektion erhalten

			Berechnung anteilig für die jeweiligen Histologien und nCRT-behandelte Patient:innen					
			2025	2026	2027	2028	2029	2030
Anteil Histologie ^a								
Adeno- karzinom	weiblich	38,6 %	734	746	758	770	781	792
	männlich	54,4 %	3.432	3.471	3.508	3.544	3.580	3.615
	gesamt		4.166	4.217	4.266	4.314	4.361	4.407
Plattenepithel- karzinom	weiblich	61,4 %	1.167	1.186	1.204	1.222	1.240	1.257
	männlich	45,6 %	2.872	2.904	2.935	2.966	2.996	3.024
	gesamt		4.039	4.090	4.139	4.188	4.236	4.281
Anteil nCRT								
Adeno- karzinom	mit nCRT	7,1 %	296	299	303	306	310	313
Plattenepithel- karzinom	mit nCRT	16,1 %	650	658	666	674	682	689
Summe			946	957	969	980	992	1002
Prognostizierte Inzidenz ICD-10 C15 (siehe Tabelle 3-10)			8.205	8.307	8.405	8.502	8.597	8.688
Anteil Patient:innen mit nCRT insgesamt			11,5 %	11,5 %	11,5 %	11,5 %	11,5 %	11,5 %
<p>a: Für den geringen Anteil von Patient:innen mit anderen Morphologien (2 % bzw. 3 %) wird angenommen, dass bzgl. des Anteils von Patient:innen mit kurativer Resektion nach nCRT die anderen Morphologien dem restlichen EC entsprechen. Daher wurden für die Anteile mit anderen Morphologien sowie mit unbekannter Histologie ausgeschlossen. Für die Berechnung wurden die Anteile für Adeno- und Plattenepithelkarzinome entsprechend dieser Annahme normalisiert, sodass diese beiden Histologietypen zusammen 100 % repräsentieren.</p> <p>EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie</p> <p>Quellen: eigene Berechnung basierend auf [3, 61]</p>								

Für Patient:innen mit GEJC lässt sich der Anteil der Patient:innen, die eine nCRT und Resektion erhalten haben, anhand der Daten des ADT auf 4,5 % beziffern [61]. Bezogen auf die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2025 von 4.619 Patient:innen (siehe Tabelle 3-10) erhalten 208 Patient:innen mit GEJC eine nCRT und anschließende Resektion.

Tabelle 3-12: Anteil der Patient:innen mit GEJC, die eine nCRT und Resektion erhalten

		2025	2026	2027	2028	2029	2030
	Anteil nCRT						
Weiblich		995	970	945	920	894	868
Männlich		3.624	3.590	3.555	3.518	3.481	3.442
Gesamt		4.619	4.560	4.500	4.438	4.375	4.310
Gesamt mit nCRT	4,5 %	208	205	203	200	197	194
nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie Quelle: eigene Berechnung basierend auf [61]							

Schritt 3: Summe der Ergebnisse aus Schritt 2

Aus den in Schritt 2 hergeleiteten Patientenzahlen ergeben sich in Summe 1.154 Patient:innen mit EC oder GEJC, die im Jahr 2025 eine nCRT und Resektion erhalten haben.

Schritt 4: Patient:innen mit Resektion und pathologischer Resterkrankung (Zielpopulation)

Der Anteil der Patient:innen, die nach einer nCRT und anschließender Resektion eine pathologische Resterkrankung aufweisen, wird anhand publizierter Daten ermittelt. In den identifizierten Kohorten-/Registerstudien wie auch in randomisierten klinischen Studien wurden ähnliche Anteile für Patient:innen mit pathologischer Komplettremission bzw. pathologischer Resterkrankung berichtet (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Publierte Daten zur Ableitung des Anteils der Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung

Quelle	Gesamtzahl der Patient:innen	Zeitraum Land	Anteil der Patient:innen mit pathologischer Komplettremission	Anteil der Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung
Al-Kaabi et al. 2021 [30]	4.946	2009-2017 Niederlande	24 %	76 %
Anderegg et al. 2017 [35]	172	2005-2011 Niederlande	15,1 %	84,9 %
Azab et al. 2019 [36]	5.181	2004-2014 USA	18-29 %	71-82 %
Blum Murphy et al. 2017 [31]	911	2000-2013 USA	23,9 %	76,1 %
Hoepfner et al. 2025 [34]	179	2016-2020 Deutschland	10,1 %	89,9 %
Klevebro et al. 2016 [37]	229 Adeno- karzinom	2006-2014 Schweden	17,5 %	82,5 %
	79 Plattenepithel- karzinom		24 %	76 %

Quelle	Gesamtzahl der Patient:innen	Zeitraum Land	Anteil der Patient:innen mit pathologischer Komplettremission	Anteil der Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung
Lee et al. 2016 [38]	5.393	2003-2012 USA	12,3-18,3 %	81,7-87,7 %
Luc et al. 2015 [32]	593	2000-2010 Europa	32,2 %	67,8 %
Meguid et al. 2009 [39]	267	1989-2007 USA	30,7 %	69,3 %
Reynolds et al. 2023 [40]	167	2013-2020 Europa	12,0 %	88,0 %
Shahnam et al. 2023 [41]	95	2015-2021 Australien	23,0 %	77,0 %
van der Werf et al. 2018 [42]	3.102	2011-2016 Niederlande	26-40 %	60-74 %
Van Hagen et al. 2012 [33]	336	2004-2008 Niederlande	29 %	71 %
Van Hagen et al. 2013 [43]	188	1993-2009 Belgien	33 %	67 %
Yang et al. 2018 [44]	185	2007-2014 China	43,2 %	56,8 %
Wang et al. 2024 [45]	216	2017-2021 China	32,9 %	67,1 %
Insgesamt (Min-Max)				56,8-89,9 %
Max: Maximum; Min: Minimum; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Quellen: [30–45]				

Aus den identifizierten Publikationen wurden der niedrigste (56,8 %) und der höchste (89,9 %) berichtete Anteil der Patient:innen mit pathologischer Resterkrankung als Ober- und Untergrenze zur Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Angewendet auf die in Schritt 3 berechnete Anzahl von 1.154 Patient:innen, die nach nCRT eine Resektion erhalten haben, ergibt sich eine Spanne von 655-1.037 Patient:innen, die nach initialer trimodaler Therapie eine pathologische Resterkrankung aufweisen und damit der Zielpopulation von Nivolumab im vorliegenden AWG entsprechen [62].

Schritt 5: GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (GKV-Zielpopulation)

Zur Berechnung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation, die in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, wurde angenommen, dass 88,1 % der Patient:innen der GKV-Population angehören. Diese Angabe basiert auf 74.567.684 GKV-Versicherten am 01.12.2023 laut Mitgliederstatistik KM6 vom Bundesministerium für

Gesundheit (BMG) [63] und den Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland für das Jahr 2023 (84.669.326) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [64].

Ausgehend von der in Schritt 4 ermittelten Spanne von 655-1.037 Patient:innen mit EC oder GEJC, die nach initialer trimodaler Therapie eine pathologische Resterkrankung aufweisen, wurde die GKV-Zielpopulation für Nivolumab auf 577-914 Patient:innen geschätzt.

Einordnung in frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG

In einem früheren Beschluss von Nivolumab im vorliegenden AWG wurde eine Patientenzahl von 590-860 ermittelt [65]. Die Herleitung der Patientenzahlen für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte analog zum vorherigen Verfahren unter Einbeziehung aktuellerer Daten, wodurch sich eine Spanne von 577-914 Patient:innen ergibt. Da keine zusätzlichen Informationen vorliegen, konnten die im Rahmen des Vorverfahrens identifizierten Unsicherheiten weiterhin nicht adressiert werden. Die dargestellte Herleitung der Patientenzahlen stellt daher die bestmögliche Annäherung dar. Die aktualisierten Patientenzahlen basieren somit auf den neuesten verfügbaren epidemiologischen Daten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prognose der Inzidenz für die Jahre 2025-2030 erfolgt analog zu den Schritten 1-5 zur Herleitung der Zielpopulation. Dadurch ergibt sich für das Jahr 2030 für Nivolumab eine prognostizierte GKV-Zielpopulation von 598-947 Patient:innen.

Basierend auf neueren Erkenntnissen, die bei Patient:innen mit einem AEG eine Überlegenheit der pCT gegenüber der nCRT zeigen konnten [34], kann angenommen werden, dass der Anteil der Patient:innen mit einem Adenokarzinom, die mit nCRT behandelt werden, in Zukunft abnehmen wird.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patient:innen, 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 Patient:innen in der GKV
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Beträchtlich	577-914
EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Inzidenz des EC und des GEJC (siehe Abschnitt 3.2.3) wurde die Anzahl erwachsener Patient:innen in der GKV entsprechend der in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Schritte (siehe Abbildung 3-5) hergeleitet.

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten liegt für das gesamte AWG vor (siehe Modul 4 P).

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden medizinische Lehrbücher genutzt und strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z. B. das Robert Koch-Institut (RKI, http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html), wurden hinsichtlich relevanter Informationen durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). In der Regel wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum EC bzw. GC recherchiert. Dabei wurden die nationale S3-Leitlinie sowie die Leitlinie der DGHO, der NCCN und der ESMO herangezogen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten im vorliegenden AWG 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 2019/2020 vom RKI entnommen. Die Internetrecherche umfasste ebenfalls Recherchen in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des ZfKD am RKI (www.krebsdaten.de).

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

Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Für die Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wurde die laut RKI angegebene Inzidenz zugrunde gelegt und bis zum Jahr 2025 fortgeschrieben (siehe Abschnitt 3.2.3). Angaben zur Verteilung der histologischen Typen des EC basieren auf den Angaben des ZfKD.

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

Hinsichtlich der Frage nach der Anzahl der Patient:innen, die nach nCRT eine pathologische Resterkrankung aufweisen, wurde eine orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE über PubMed (www.pubmed.gov) durchgeführt.

Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patient:innen wurden die Kennzahlen der GKV basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken (www.bundesgesundheitsministerium.de) und die Daten des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Die schrittweisen Berechnungen inklusive aller zugrunde liegenden Quellen sind in einer Excel-Tabelle dokumentiert [62].

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022541>, aufgerufen am 30.05.2025.
2. Wang DH, Souza RF. Biology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2011; 21(1):25–38. doi: 10.1016/j.giec.2010.09.011.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom); Stand: 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html, aufgerufen am 10.03.2025.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe; 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 29.01.2025.
5. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Seminars in radiation oncology* 2013; 23(1):3–9. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.09.008.
6. Dislich B, Kröll D, Langer R. Surgical pathology of adenocarcinomas arising around or within the gastroesophageal junction. *Updates Surg* 2023; 75(2):395–402. doi: 10.1007/s13304-022-01360-z.
7. Lerut T. Carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. Holzheimer RG, Mannik JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented* 2021.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Magenkrebs (Magenkarzinom); Stand: 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html, aufgerufen am 22.04.2025.

9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):. S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer 032-009OL; 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>, aufgerufen am 22.05.2025.
10. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381(9864):400–12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6.
11. Lee C-H, Wu D-C, Lee J-M, Wu IC, Goan Y-G, Kao E-L et al. Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *International journal of cancer* 2007; 120:1755–62. doi: 10.1002/ijc.22324.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL; 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, aufgerufen am 19.05.2025.
13. Stein HJ, Feith M, Feussner H. The relationship between gastroesophageal reflux, intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus. *Langenbeck's archives of surgery* 2000; 385:309–16. doi: 10.1007/s004230000160.
14. Di Pietro M, Alzoubaidi D, Fitzgerald RC. Barrett's esophagus and cancer risk: how research advances can impact clinical practice. *Gut and Liver* 2014; 8(4):356–70. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.356.
15. Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(11):1399-1412.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.009.
16. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21:7933–43. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.7933.
17. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Ösophaguskarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Stand: September 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 03.03.2025.
18. Bruns C, Plum PS. Karzinome des gastroösophagealen Übergangs: Viszeral- und Allgemein Chirurgie -eMedpedia. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature 03.06.2022, aufgerufen am 29.04.2025. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/viszeral-und->

allgemeinchirurgie/karzinome-des-gastrooesophagealen-uebergangs?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-61724-3_97&utm.

19. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Magenkarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Stand: Februar 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 04.03.2025.
20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM - Version 2025 - Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification. Stand: 13. September 2024: Kapitel II - Neubildungen (C00-C97); 2025. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html, aufgerufen am 29.04.2025.
21. Gump V, Henß H. Klinisches Krebsregister Kodierhilfe - Stand September 2014: Ösophagustumor; 2014. Verfügbar unter: https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_oesophagustumor.pdf, aufgerufen am 27.05.2025.
22. Brierley J. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Chichester: John Wiley & Sons Incorporated; 2017. (Uicc), aufgerufen am 07.05.2025. Verfügbar unter: <https://livivo.idm.oclc.org/login?url=https://ebookcentral.proquest.com/lib/zbmed-ebooks/detail.action?docID=4792667>.
23. Brierley JD, Greene FL, Sobin LH, Wittekind C. The "y" symbol: an important classification tool for neoadjuvant cancer treatment. *Cancer* 2006; 106(11):2526–7. doi: 10.1002/cncr.21887.
24. Arbeitsgruppe „Gastrointestinale Tumoren“. Leitlinie des OSP Stuttgart zur Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms; 2015. Verfügbar unter: https://www.osp-stuttgart.de/files/osp_site/content/grafiken/inhalt/downloads/ll_oesophagus.pdf, aufgerufen am 24.03.2025.
25. Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, Shinagare AB, Krajewski KM, Ramaiya NH. Esophageal Carcinoma: Current Concepts in the Role of Imaging in Staging and Management. *Can Assoc Radiol J* 2015; 66(2):130–9. doi: 10.1016/j.carj.2014.08.006.
26. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P et al. Oesophageal cancer. *Nature reviews. Disease primers* 2017; 3:17048. doi: 10.1038/nrdp.2017.48.
27. Loew A, Schneider C, Pflüger M, Mantke R, Weylandt KH, Gretschel S. Versorgungsrealität des Ösophaguskarzinoms im Bundesland Brandenburg : Ein Vergleich zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen. *Chirurgie* 2024; 95(10):825–32. doi: 10.1007/s00104-024-02110-0.

28. Gobbi PG, Bergonzi M, Pozzoli D, Villano L, Vanoli A, Corbella F et al. Tumors of the gastroesophageal junction have intermediate prognosis compared to tumors of the esophagus and stomach, but share the same clinical determinants. *Oncology Letters* 2011; 2(3):503–7. doi: 10.3892/ol.2011.278.
29. Thrift AP, Nagle CM, Fahey PP, Smithers BM, Watson DI, Whiteman DC. Predictors of survival among patients diagnosed with adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer Causes Control* 2012; 23(4):555–64. doi: 10.1007/s10552-012-9913-1.
30. Al-Kaabi A, van der Post RS, van der Werf LR, Wijnhoven BPL, Rosman C, Hulshof, Maarten C. C. M. et al. Impact of pathological tumor response after CROSS neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery on long-term outcome of esophageal cancer: a population-based study. *Acta Oncologica* 2021; 60:497–504. doi: 10.1080/0284186X.2020.1870246.
31. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, G Amlashi F et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2017; 123(21):4106–13. doi: 10.1002/cncr.30953.
32. Luc G, Gronnier C, Lebreton G, Brigand C, Mabrut J-Y, Bail J-P et al. Predictive Factors of Recurrence in Patients with Pathological Complete Response After Esophagectomy Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Multicenter Study. *Annals of surgical oncology* 2015; 22 Suppl 3:S1357-64. doi: 10.1245/s10434-015-4619-8.
33. van Hagen P, Hulshof, M. C. C. M., van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 366:2074–84. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
34. Hoepfner J, Brunner T, Schmoor C, Bronsert P, Kulemann B, Claus R et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2025; 392(4):323–35. doi: 10.1056/NEJMoa2409408.
35. Anderegg MCJ, van der Sluis PC, Ruurda JP, Gisbertz SS, Hulshof, M. C. C. M., van Vulpen M et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 2017; 24(8):2282–90. doi: 10.1245/s10434-017-5827-1.
36. Azab B, Amundson JR, Picado O, Ripat C, Macedo FI, Franceschi D et al. Impact of Chemoradiation-to-Surgery Interval on Pathological Complete Response and Short- and Long-Term Overall Survival in Esophageal Cancer Patients. *Annals of surgical oncology* 2019; 26:861–8. doi: 10.1245/s10434-018-6897-4.

37. Klevebro F, Lindblad M, Johansson J, Lundell L, Nilsson M. Outcome of neoadjuvant therapies for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction based on a national data registry. *The British journal of surgery* 2016; 103:1864–73. doi: 10.1002/bjs.10304.
38. Lee A, Wong AT, Schwartz D, Weiner JP, Osborn VW, Schreiber D. Is There a Benefit to Prolonging the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiation and Esophagectomy in Esophageal Cancer? *The Annals of thoracic surgery* 2016; 102:433–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.058.
39. Meguid RA, Hooker CM, Taylor JT, Kleinberg LR, Cattaneo, Stephen M., 2nd, Sussman MS et al. Recurrence after neoadjuvant chemoradiation and surgery for esophageal cancer: does the pattern of recurrence differ for patients with complete response and those with partial or no response? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009; 138:1309–17. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.069.
40. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, Lowery MA, Baeksgaard L, Crosby T et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8(11):1015–27. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00243-1.
41. Shahnam A, Nindra U, McNamee N, Yoon R, Asghari R, Ng W et al. Real-World Outcomes of FLOT versus CROSS Regimens for Patients with Oesophagogastric Cancers. *Gastrointest Tumors* 2023; 10(1):19–28. doi: 10.1159/000531536.
42. van der Werf LR, Dikken JL, van der Willik EM, van Berge Henegouwen MI, Nieuwenhuijzen GAP, Wijnhoven BPL. Time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal or junctional cancer: A nationwide study. *European Journal of Cancer* 2018; 91:76–85. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.009.
43. van Hagen P, Wijnhoven BPL, Naftoux P, Moons J, Haustermans K, Hertogh G et al. Recurrence pattern in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *The British journal of surgery* 2013; 100:267–73. doi: 10.1002/bjs.8968.
44. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(27):2796–803. doi: 10.1200/JCO.2018.79.1483.
45. Wang Y, Ma K, Zhang H, Wu L, Liu L, Zhou Y et al. Comparison of pathologic response and survival outcomes between neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) and neoadjuvant immunochemotherapy (nICT) in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *BMC Cancer* 2024; 24(1):1228. doi: 10.1186/s12885-024-12946-8.

46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers: Version 1.2025.
47. Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. *ESMO Open* 2025; 10(2):104134. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.104134.
48. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, van Cutsem E, Piessen G et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *The New England journal of medicine* 2021; 384(13):1191–203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125.
49. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33(10):992–1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.
50. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Ösophaguskarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Stand: Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/oesophaguskarzinom/version-16042021T094527/@@guideline/html/index.html#ID0EHXAE>, aufgerufen am 09.04.2025.
51. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018, AWMF-Registernummer: 021/023OL; 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, aufgerufen am 09.04.2025.
52. Tumorregister München (TRM). Survival ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom; Diagnosejahr 1998-2020; Erstellungsdatum: 03.01.2022; 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15__G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf, aufgerufen am 26.05.2025.
53. Sugawara K, Oka D, Hara H, Yoshii T, Ushijima H, Kudo S et al. Survival outcomes of esophageal cancer patients with recurrence after curative treatments. *BMC Cancer* 2023; 23(1):1051. doi: 10.1186/s12885-023-11568-w.
54. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers: Version 3.2021; 22.6.2021.
55. European Medicines Agency (EMA). OPDIVO: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; 2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar->

- procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, aufgerufen am 23.06.2025.
56. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie. Ösophaguskarzinom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/oesophaguskarzinom/version-06042022T085632/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 28.04.2025.
 57. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Ösophaguskarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Stand: April 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/oesophaguskarzinom/version-27062023T152637/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 19.05.2025.
 58. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.1, 2022, AWMF-Registernummer: 021/023OL; 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, aufgerufen am 19.05.2025.
 59. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage [online]; letzte Aktualisierung 05.09.2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 29.01.2025.
 60. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre: Stand: 08.05.2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002>, aufgerufen am 27.05.2025.
 61. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020: Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom; 2020. Verfügbar unter: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf, aufgerufen am 29.01.2025.
 62. Bristol-Myers Squibb. Epidemiologisches Modell zur Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation; 2025.
 63. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [Monatswerte Januar-Dezember 2023. Stand: 15. Januar 2023]; 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf, aufgerufen am 31.01.2025.

64. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011); 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>, aufgerufen am 31.01.2025.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie); 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5280/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_BAnz.pdf, aufgerufen am 20.05.2025.

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 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-15: 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/ Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient/ Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Zyklisch: Zyklus 1 bis 8: 240 mg alle 2 Wochen Zyklus 9 bis 17: 480 mg alle 4 Wochen	17,0	1	17,0
		Zyklisch: Zyklus 1 bis 13: 480 mg alle 4 Wochen	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich			
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); mg: Milligramm; nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der in Tabelle 3-15 angegebene Behandlungsmodus für Nivolumab entspricht der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation von OPDIVO® für die zu bewertende Indikation [1].

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

- Von Zyklus 1 bis 8 eine Gabe von 240 mg alle 2 Wochen gefolgt von einer Dosis von 480 mg alle 4 Wochen für die folgenden Zyklen 9 bis 17. Bei der Umstellung von 240 mg alle 2 Wochen auf 480 mg alle 4 Wochen soll die erste 480 mg Dosis 2 Wochen nach der letzten 240 mg Dosis verabreicht werden.
- Eine durchgehende Gabe von 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen für die Dauer von 13 Zyklen.

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

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag pro Zyklus. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung von dem/der Patienten/Patientin nicht mehr vertragen wird. Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer 12 Monate. Unter Berücksichtigung der Maximaldauer für die adjuvante Behandlung wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 17 bzw. 13 Zyklen pro Jahr angenommen.

Das Vorgehen bei der zVT beobachtendes Abwarten ist patientenindividuell unterschiedlich.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient/Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient/Patientin (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	17,0	Zyklus 1 bis 8: 240 mg (2 x OPDIVO® 120 mg Durchstechflasche) Zyklus 9 bis 17: 480 mg (4 x OPDIVO® 120 mg Durchstechflasche)	6.240 mg
		13,0	Zyklus 1 bis 13: 480 mg (4 x OPDIVO® 120 mg Durchstechflasche)	6.240 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich		
EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); mg: Milligramm; nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Entsprechend der Angaben in der Fachinformation von OPDIVO® wird Nivolumab je nach Dosierungsvariante und Zyklus pro Behandlungstag entweder mit einer Dosis von 240 mg oder 480 mg infundiert [1]. Unter Berücksichtigung der erforderlichen Behandlungstage von 17 Tagen bzw. 13 Tagen ergibt sich damit für beide Varianten ein Jahresverbrauch von 6.240 mg pro Patient/Patientin.

Nivolumab wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation alle 2 bzw. 4 Wochen in einer Dosierung von 240 mg bzw. 480 mg infundiert [1]. Für jeden Behandlungstag sind dafür 2 bzw. 4 Durchstechflaschen zur Herstellung einer Infusionslösung zu 12 ml à 10mg/ml (entspricht 120 mg) notwendig [1]. Jede Packung enthält jeweils 1 Durchstechflasche.

Der Jahresverbrauch der zVT beobachtendes Abwarten ist patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht näher quantifiziert werden.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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® 12 ml Durchstechflasche)	1.539,71 €	1.453,30 € (1,77 € ^a ; 84,64 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch Stand: 01.04.2025		

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

Die Angaben in Tabelle 3-17 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden jeweils die aktuellen Apothekenabgabepreise entsprechend der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.06.2025 berücksichtigt [2].

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

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

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

Auf Basis des aktuellen Apothekenabgabepreises ergibt sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ein Arzneimittelpreis von 1.453,30 € für eine Packung OPDIVO® 12 ml à 10 mg/ml.

Die Kosten der zVT beobachtendes Abwarten sind patientenindividuell unterschiedlich und können nicht näher beziffert werden.

Kosten für sonstige GKV-Leistungen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient/Patientin pro Jahr	Kosten pro Patient/Patientin pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	13-17	1.300,00 €- 1.700,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend durch die Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert. In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, 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 maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung nach der aktuell gültigen Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen der Hilfstaxe abgebildet [3, 4].

Die Kosten für sonstige GKV-Leistungen für die zVT beobachtendes Abwarten sind patientenindividuell unterschiedlich und können nicht näher beziffert werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient/Patientin pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Entfällt		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient/Patientin pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich		
EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie				

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

Gemäß § 4 Abs. 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT bestehen. Gemäß den Vorgaben des G-BA sind lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [5].

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

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

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nivolumab	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Für Nivolumab entfallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [1].

Für die zVT beobachtendes Abwarten können die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht beziffert werden.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Entfällt	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	
EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient/Patientin in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	75.571,60 €	Entfällt	1.300,00 €- 1.700,00 €	76.871,60 €- 77.271,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient/ Patientin pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient/ Patientin pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient/ Patientin pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient/ Patientin in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich			
EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie Quelle: [1]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Nivolumab ist das erste und bislang einzige zugelassene Arzneimittel im vorliegenden AWG. Die positiven Ergebnisse der Studie CA209-577 belegen einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich der Reduktion von Rezidiven und der Verlängerung des DFS sowie den Erhalt der Lebensqualität gegenüber dem bisherigen Therapiestandard des beobachtenden Abwartens (siehe Modul 4 P). Bereits vor der Zulassung wurde Nivolumab in der NCCN-Leitlinie (Juni 2021) empfohlen und die Ergebnisse der Studie CA209-577 in der DGHO-Leitlinie (April 2021) positiv hervorgehoben [6–8]. Seit der Zulassung im Juli 2021 hat sich Nivolumab im vorliegenden AWG etabliert und wird heute in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien als Standard für die adjuvante Therapie von Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach nCRT empfohlen (siehe Abschnitt 3.2.2) [6, 9–14]. Die Zulassung von Nivolumab hat eine Versorgungslücke geschlossen und den Behandlungsalgorithmus grundlegend verändert – vom passiven Abwarten hin zu einer aktiven, evidenzbasierten adjuvanten Therapiestrategie.

Bezugnehmend auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenz- und Inzidenzdaten ist davon auszugehen, dass ein großer Teil der Patient:innen derzeit mit Nivolumab versorgt wird.

Der Einsatz von Nivolumab wird durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst. Da keine belastbaren Daten vorliegen, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben, sind Aussagen über die Entwicklung der Versorgungsanteile von Nivolumab mit Unsicherheiten behaftet.

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

Kontraindikationen

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

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Zielpopulation existiert außer Nivolumab keine zugelassene adjuvante Behandlungsoption. Keine der relevanten Leitlinien empfiehlt alternative adjuvante Therapien für Patient:innen des vorliegenden AWG. Andere in Leitlinien erwähnte adjuvante Therapieansätze beziehen sich ausschließlich auf die Anwendung ohne vorherige nCRT und sind daher für das vorliegende AWG nicht relevant [9–12]. Somit bleibt neben Nivolumab nur das beobachtende Abwarten als Alternative.

Es ist davon auszugehen, dass die Patient:innen derzeit zu einem großen Teil mit Nivolumab versorgt werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz von Nivolumab im vorliegenden AWG ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab nicht möglich. Bristol Myers Squibb (BMS) geht weiterhin davon aus, dass die überwiegende Anzahl der Patient:innen im AWG künftig Nivolumab erhalten wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Informationen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 zur Dosierung und Behandlungsdauer wurden der aktuellen Fachinformation zu Nivolumab entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.06.2025 (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Der resultierende Apothekenverkaufspreis wurde auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

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

Die Angaben im Abschnitt 3.3.5 resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4. Die Berechnung der Kosten ist darüber hinaus im Detail in einer Excel-Tabelle dargestellt [15].

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden Leitlinien, der Fachinformation von Nivolumab sowie Modul 4 P entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022541>, aufgerufen am 30.05.2025.
2. Lauer-Taxe Online. Basis-Info Opdivo; 2025. Verfügbar unter: <https://www.lauerfischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 02.06.2025.
3. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [Stand 15. Oktober 2024]; 2024. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf, aufgerufen am 07.04.2024.
4. GKV-Spitzenverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung); 2009. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf, aufgerufen am 08.04.2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung); 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.05.2025.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers: Version 3.2021; 22.6.2021.
7. European Medicines Agency (EMA). OPDIVO: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, aufgerufen am 23.06.2025.
8. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie. Ösophaguskarzinom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/oesophaguskarzinom/version-06042022T085632/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 28.04.2025.
9. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Ösophaguskarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Stand: September 2024; 2024. Verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 03.03.2025.

10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL; 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, aufgerufen am 19.05.2025.
11. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33(10):992–1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers: Version 1.2025.
13. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Ösophaguskarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Stand: April 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/oesophaguskarzinom/version-27062023T152637/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 19.05.2025.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.1, 2022, AWMF-Registernummer: 021/023OL; 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, aufgerufen am 19.05.2025.
15. Bristol-Myers Squibb. Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

[...]

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen **oder** 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen je nach Indikation und Patientengruppe (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2), wie in Tabelle 1 dargestellt.

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

Indikation*	Empfohlene Dosis und Infusionszeit
Melanom (Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms oder adjuvante Behandlung)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg):
	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder
	480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten oder über 30 Minuten (adjuvantes Melanom, siehe Abschnitt 5.1)
	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 50 kg):
	3 mg/kg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 6 mg/kg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Nierenzellkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder
Muskelinvasives Urothelkarzinom (MIUC) (adjuvante Behandlung)	480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs (adjuvante Behandlung)	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder
	480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten in den ersten 16 Wochen, gefolgt von 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
Klassisches Hodgkin-Lymphom	
Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs	
Urothelkarzinom	
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	

*Gemäß der Monotherapie-Indikation in Abschnitt 4.1.

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

[...]

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab oder mit anderen Arzneimitteln, soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis

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

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

[...]

Untypisches Ansprechen (d. h. 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 7 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 Kombinationsarzneimittel bezüglich Dosierung.

Tabelle 7: 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	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO-Monotherapie	
	- OPDIVO + Ipilimumab ^a	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab	

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Hepatitis ohne HCC HINWEIS: für RCC-Patienten, behandelt mit OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib , mit Leberenzym erhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben, bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis mit HCC	Falls der AST-/ALT-Ausgangswert im Normalbereich liegt und auf > 3- und ≤ 10-mal Obergrenze des Normbereichs (<i>upper limit of normal</i> , ULN) ansteigt oder der AST-/ALT-Ausgangswert > 1- und ≤ 3-mal ULN beträgt und auf > 5- und ≤ 10-mal ULN ansteigt oder der AST-/ALT-Ausgangswert > 3- und ≤ 5-mal ULN beträgt und auf > 8- und ≤ 10-mal ULN ansteigt.	Dosis(en) aufschieben, bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung der AST/ALT auf > 10-mal ULN oder Erhöhung des Gesamtbilirubins auf > 3-mal ULN	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben, bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO soll begleitend zur Hormonsubstitutionstherapie ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Ausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Ausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Myokarditis	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^e
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	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 Hormonsubstitutionstherapie 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 auch Packungsbeilage).

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen, außer bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom. Zurzeit vorliegende Daten zu OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab werden in Abschnitt 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

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 oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu. OPDIVO muss bei Patienten mit 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 und 2 auf Seite 2 und Tabelle 3, 4 und 5 auf Seite 3) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 μm verabreicht werden.

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

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

[...]

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

[...]

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen 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 sollen 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 sollen 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 soll zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung soll 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, soll 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, sollen zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Bei Patienten mit einer bestehenden Autoimmunerkrankung (*autoimmune disease*, AID) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne bestehende AID erhöht sein kann. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrundeliegenden AID auf, die jedoch meistens leicht und beherrschbar waren.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab soll nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollen 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 sollen 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 sollen 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 soll 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, soll 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 sollen auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Abdominalschmerz 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 immunvermittelten Kolitis bestätigt, soll 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 soll eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 soll 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 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 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltender Diarrhö oder Kolitis soll 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, soll 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 schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen 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 soll 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 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte soll 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, soll 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 Nierenfunktionsstörung 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 soll 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 soll 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, soll 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 sollen 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 Ermüdung/Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Abdominalschmerz, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollen Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose soll 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 soll 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 soll weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 soll 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 sollen weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse soll 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 sollen weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel soll 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 Ausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab soll bei Ausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Ausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwere Ausschlag soll 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, soll 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 Arzneimitteln gegen Krebs eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende immunvermittelte 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, Rhabdomyolyse und Myelitis. 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 soll eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung soll 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, soll er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität soll 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 sollen auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, soll 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, soll 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 soll 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, soll 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 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion erhalten.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs

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

[...]

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (oder 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 von 2 g. Wenn Natriumchlorid als Lösungsmittel verwendet wird, könnte die Natriumaufnahme variieren.

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 soll 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 Immunsuppressiva 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 Studien 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 wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, 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 Ermüdung/Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollen 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 (E 421)
Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)
Polysorbat 80 (E 433)
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 soll 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	Chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung	
	Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C	Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) und Raumbeleuchtung
Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke	30 Tage	24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)
Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke	7 Tage	8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung)

Aus mikrobiologischer Sicht soll 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 soll 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) bei Raumtemperatur (≤ 25 °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 I) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und matt rotem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

Nivolumab-Monotherapie

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

[...]

Zubereitung der Infusion

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

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
 - Die Endkonzentration soll 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 soll 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 µm bis 1,2 µm.

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

Entsorgung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

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

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

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel

veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt“ [2].

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten [2]:

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

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 der Zulassung (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.	28. Februar 2026
2. Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (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.	30. Juni 2025
3. Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als neoadjuvante Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten der finalen OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209816 vorlegen.	30. Juni 2025
4. Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (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.	31. Dezember 2027
5. Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanomen im Stadium IIB oder IIC weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten der ersten OS-Zwischenanalyse der Phase-III-Studie CA20976K vorlegen.	31. März 2029
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Langzeitwirksamkeit von OPDIVO in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung gefolgt von OPDIVO als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie CA20977T, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, vorlegen.	30. Juni 2027
OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PAES: Post Authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Death Ligand-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.

3.4.4 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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mit dem zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) wurde der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) die Version 36.3 des RMP akzeptiert.

Im European Public Assessment Report (EPAR) werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [4]:

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

Als wichtige potenzielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und das Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD) mit Nivolumab nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, sowie die Langzeitsicherheit bei Jugendlichen ab 12 Jahren aufgeführt.

Dabei blieben die Sicherheitsbedenken im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studie CA184-557 vor. Die Studie CA184-557 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen, die entweder mit Ipilimumab, Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Rahmen des Dutch Melanoma Treatment Registry behandelt werden. Der finale Studienbericht dieser freiwilligen Sicherheitsstudie nach Zulassung soll im 4. Quartal 2033 eingereicht werden.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Patienten mit schwerer Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion	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
Langzeitsicherheit bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
GvHD: Graft-versus-Host-Reaktion (Graft-versus-Host Disease); HSZT: Allogene Hämatopoetische Stammzelltransplantation Quelle: [4]		

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation 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 oder die behandelnde Ärztin sofort zu kontaktieren ist [3]:

- Brustkorb (Herz und Lunge): Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen (verstärkte Wahrnehmung des Herzschlags)
- Bauch (Magen und Darm): Durchfall (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leber: Gelbfärbung der Augen oder Haut (Gelbsucht), Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nieren: veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hormonproduzierende Drüsen (einschließlich Diabetes): Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue (Müdigkeit), Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen (z. B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit), übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Haut: Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere: Schwäche, Fatigue (Müdigkeit), 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 oder der behandelnden Ärztin 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 gegebenenfalls 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022541>, aufgerufen am 30.05.2025.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Product Information OPDIVO. Stand: 02. Juni 2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf, aufgerufen am 23.06.2025.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® Patientenkarte; Version 12.0; Stand: Mai 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020, aufgerufen am 21.05.2025.
4. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0140: Stand März 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Nivolumab mit Stand Mai 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

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

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

Die EBM-Version des 2. Quartals 2025 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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet (Stand 2. Quartal 2025) [2].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Bristol-Myers Squibb (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022541>, aufgerufen am 30.05.2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf, aufgerufen am 30.04.2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der

Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer:innen in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden AWG

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/ LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Aus-zug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer:innen über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer:innen an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt							-	-
In Prozent (%)							-	-
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In; NCT: National Clinical Trial								

Nivolumab wurde am 19.06.2015 erstmals in Verkehr gebracht [1]. Für Arzneimittel, die vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurden, besteht keine Verpflichtung, Angaben zum Anteil der Prüfungsteilnehmer:innen an deutschen Studienzentren zu machen.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA). Opdivo | European Medicines Agency (EMA); 2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>, aufgerufen am 10.04.2025.